

Проблемы обезболивания у пациентов с заболеваниями крови

О. К. Левченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, 125167, Москва

Problems of analgesia in patients with blood diseases

O. K. Levchenko

FSBI "Hematological research center" of MHC of RF, 125167, Moscow

Предлагаемый обзор посвящен проблемам анестезиологического обеспечения хирургического лечения и обезболивания у пациентов с заболеваниями крови. Подчеркиваются особенности и возможности различных методов обезболивания у больных с гемофилией, тромбоцитопенией и другими патологиями крови. Подробно рассматриваются факторы, влияющие на выбор тактики и способов обезболивания. *Ключевые слова:* обезболивание, заболевания крови.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (1): 5—13

The present overview is devoted to the problems of anesthetic management for surgical procedures and analgesia in patients with blood diseases. The authors highlight particularities and possibilities of various methods of analgesia in patients with hemophilia, thrombocytopenia and other blood pathological conditions. Main factors defining the choice of tactics and technique of analgesia are considered in details. *Key words:* analgesia, blood disease.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (1): 5—13 (In Russ.)

Особенности и возможности лечения боли у пациентов с гемофилией

Гемофилия — наследственное заболевание, связанное с нарушением плазменного звена гемостаза. Повышенная кровоточивость при гемофилии обусловлена нарушением процесса тромбопластинообразования во внутренней системе свертывания крови, что связано с дефицитом антигемофильного глобулина А (фактор VIII) или антигемофильного глобулина В (фактор IX). Первый (наиболее распространенный) тип был назван гемофилия А (или классическая гемофилия), второй — гемофилия В (или болезнь Кристмаса). Гемофилия передается по рецессивному признаку, сцепленному с полом. Страдают гемофилией только мальчики, унаследовавшие от матери патологически измененную X-хромосому.

Специфической особенностью гемофилии являются артропатии, вызванные кровоизлияниями в суставы. У большинства пациентов, страдающих гемофилией, тяжелый болевой синдром существует на протяжении всей жизни вследствие гемофильческих артропатий. Вынужденное применение

различных анальгетических препаратов у этой категории больных приводит к осложнениям. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) осложняется поражением слизистой желудка, дезагрегацией тромбоцитов и рецидивирующими кровотечениями [1]. Применение наркотических анальгетиков приводит к повышению толерантности к анальгетикам.

Острая боль у пациентов с гемофилией — одно из клинических проявлений гемартрозов. Патогенетическим лечением таких болей являются незамедлительное введение препарата концентрата фактора VIII или IX и остановка кровотечения [2].

Повторные кровотечения в тот же сустав способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов. Благодаря созданию и организации серийного производства коммерческих вирус-инактивированных препаратов VIII и IX факторов свертывания крови появилась возможность проводить эндопротезирование крупных суставов, существенно улучшая качество жизни этих больных [3, 4]. Данные вмешательства относятся к операциям высокой травматичности, что требует применения адекватных методов обезболивания. Послеоперационное дренирование раны, способствующее поддержанию боли, еще более повышает актуальность анальгезии.

Для корреспонденции:

Левченко Ольга Константиновна, e-mail: levchenkokp@rambler.ru

Correspondence to:

Olga Levchenko, e-mail: levchenkokp@rambler.ru

Остается актуальной и нерешенной проблема лечения острой боли у больных гемофилией периоперационно. Учитывая ограничения в использовании обезболивающих препаратов, связанных с отрицательным воздействием на гемостаз, многие пациенты, перенесшие операцию, страдают от острой боли. Боль негативно влияет на течение болезни послеоперационного периода и при неадекватном лечении может переходить в хроническую форму. Хронизация боли ухудшает качество жизни человека, затрудняет реабилитацию и увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, повышая экономические затраты [5].

В 2012 г. в США было проведено исследование, в которое вошли 764 больных гемофилией А или В. 39% его участников сообщили, что испытывают боль, плохо поддающуюся терапии. Интенсивность боли оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. Средняя оценка острой боли, вызванной кровотечением в крупные суставы, составила 6 баллов; средняя оценка хронической боли равнялась 4 баллам. При оценке характера боли наиболее часто встречались следующие определения: пульсирующая, изводящая, мучительная, резкая, легко возникающая при прикосновении. Данные опроса показали, что сами пациенты используют следующие методы лечения острой или хронической боли: остановка кровотечения с помощью препарата концентрата фактора VIII или IX и так называемый комплекс RICE (relax (отдых), ice (лед), compression (компрессия), exalted position (возвышенное положение конечности)). Компоненты RICE не всегда используются одновременно: 84% респондентов сообщили об использовании отдыха при постоянной боли, 78% — об использовании льда, 69% создавали возвышенное положение конечности и 65% — компрессию. Наиболее часто используемые лекарственные средства — опиоиды короткого действия (острая боль — 55%, постоянные боли — 48%) и парацетамол (53 и 46% соответственно). Показательно, что только треть участников использовала анальгетики по рекомендации врача [6]. Даже непродолжительное введение опиоидов короткого действия может сопровождаться развитием острой толерантности со снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз. Установлено, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную, но и проноцицептивную системы, т. е. на начальном этапе оказывают анальгетический эффект, который сменяется формированием отсроченной гипералгезии [7].

Несмотря на большое количество больных гемофилией, имеющих сниженный болевой порог, подробных обобщающих исследований и рекомендаций по их анестезиологическому обеспечению

в настоящее время нет. Имеются лишь общие рекомендации по периоперационному ведению опиоид-толерантных пациентов (в том числе больных, длительно воздерживающихся от применения наркотических препаратов), которые сводятся к следующему: применение ненаркотических анальгетиков, регионарных методов анестезии, адекватная премедикация с целью снятия предоперационного стресса, максимально эффективное купирование болевого синдрома для предупреждения рецидивов наркомании [8].

У больных гемофилией отмечаются значимое нарушение гемостаза и быстрая элиминация вводимого препарата VIII или IX фактора, что требует их повторного неоднократного введения, в связи с чем использование отдельных анальгетиков, а также регионарных методов обезболивания, является весьма рискованным и неоправданным из-за высокой вероятности развития серьезных геморрагических осложнений. Применение эпидуральной анестезии может привести к возникновению эпидуральных гематом. Следовательно, оперативные вмешательства у больных гемофилией безопаснее проводить в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Отрицательной стороной этого метода считается ятрогенная гипералгезия, индуцированная применением опиоидных анальгетиков короткого действия (фентанила, ремифентанила), развитие острой толерантности к наркотическим анальгетикам (повышение интенсивности послеоперационной боли, увеличение потребности в опиоидах). Формирование толерантности находится в прямой зависимости от величины интраоперационной дозы опиоидов. Развитие гипералгезии связано с центральной сенситизацией, когда происходит усиленное высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей, в результате чего снижается анальгетический эффект опиоидов. Глутамат играет одну из ключевых ролей в механизмах передачи ноцицептивной информации на спинальном уровне. NMDA-рецепторы представляют собой основной тип глутаматовых рецепторов спинного мозга. Наркотические анальгетики короткого действия могут оказывать прямое активирующее действие на NMDA-рецепторы. С целью предупреждения развития острой толерантности к опиоидам рекомендовано совместное использование препаратов, предотвращающих активацию NMDA-рецепторов (кетамин, нефопам) [9, 10].

Интересны сообщения об анальгетических свойствах габапентина. Препарат впервые применен в 1993 г. как антиконвульсант, позже в 2002 г. J. Dirks опубликовал данные, свидетельствующие о таких свойствах габапентина,

как предотвращение острой толерантности к опиоидам и снижение уже развившейся толерантности. Антигиперальгезивный эффект обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Подтвержден 35%-ный опиоид-сберегающий эффект габапентина [11]. Однако использование этого препарата у больных гемофилией в периоперационном периоде затруднено, в связи с отсутствием форм для внутривенного введения.

Применение НПВП традиционно считается нежелательным в связи с долгосрочным снижением агрегации тромбоцитов, повреждением слизистой желудка. Последнее является немаловажным, т. к. хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются второй по частоте встречаемости сопутствующей патологией (после вирусных гепатитов) у больных гемофилией [12]. Несмотря на риск кровотечения у этой категории пациентов, НПВП продолжают использоваться при острой и хронической боли [1]. Опубликованы данные исследования, в котором при длительном использовании ибупрофена у больных с гемофилической артропатией не обнаружено увеличения длительности кровотечения и нарастания геморрагического синдрома [13]. Однако Всемирная федерация гемофилии (WFH) рекомендует избегать применения неселективных НПВП у больных гемофилией во время кровотечения (в том числе во время операций). Подчеркнуто, что наиболее предпочтительными из НПВП являются селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладающие противовоспалительным и болеутоляющим свойствами, и не оказывающие влияния на функцию тромбоцитов, в отличие от неселективных НПВП [14]. Основными побочными эффектами, ограничивающими применение неселективных НПВП, являются кардиоваскулярные осложнения (повышают риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта). При назначении этих препаратов должны учитываться сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет), табакокурение.

Имеются данные об успешном использовании рофекоксиба и целекоксиба у пациентов с гемофилической артропатией [15]. Американское исследование оценки целекоксиба в качестве дополнительной аналгетической терапии при гемофилии включало 12 пациентов с хронической болью в возрасте от 9 до 54 лет, которые получали целекоксиб в течение 14 дней. В 10 случаях отмечался существенный обезболивающий эффект. Никаких

серьезных побочных эффектов не наблюдалось [16]. По данным западных рекомендаций по терапии боли, у больных гемофилией в раннем послеоперационном периоде после ортопедических операций, выполняемых с целью лечения тяжелых артропатий, лечение сводится к следующему: адекватное введение препаратов VIII или IX фактора и назначение перед операцией селективных НПВП [14]. Использование последних в периоперационном периоде в России затруднено из-за отсутствия внутривенных форм препаратов.

Всемирная федерация гемофилии (WFH) допускает к применению препарат из группы ненаркотических аналгетиков центрального действия (парацетамол). Парацетамол блокирует ЦОГ-2 преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), воздействуя на механизмы боли и терморегуляции [14]. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный аналгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В то же время серьезным побочным эффектом парацетамола является гепатотоксичность [17]. В исследовании из Великобритании от 2008 г. отмечено, что применение парацетамола у пациентов с гемофилией, страдающих гепатитом С, алкоголизмом, может приводить к печеночной недостаточности [18]. Фармакодинамика парацетамола достаточно сложная. Около 97% препарата метаболизируется в печени: 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола), 17% подвергается гидроксильрованию с образованием восьми активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом, превращаясь в неактивные метаболиты. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1. Окисление с участием CYP2E1 приводит к продукции промежуточного метаболита N-acetyl-p-benzo-quinone-imine (NAP-QI), который соединяется с глутатион-S-трансферазой и выводится из организма с мочой. В терапевтических дозах около 4% парацетамола метаболизируется этим путем, но в больших дозах возникает токсичность, связанная с избыточной продукцией NAP-QI и истощением запасов глутатиона. Образование фермента CYP2E1 такими веществами, как этанол при хроническом алкоголизме, ацетоне при голодании, противозащитными и противотуберкулезными препаратами может

приводить к нарастанию концентрации NAP-QI, что создает высокий риск развития токсичности даже при назначении парацетамола в терапевтических дозах. Частота гепатотоксичности парацетамола в терапевтических дозах до сих пор неизвестна и остается предметом дискуссий. Истощение глутатиона также описано при острых гепатитах, а также при ВИЧ-инфекции [19]. Фармакокинетика парацетамола зависит от индивидуальных и этнических особенностей пациента. Наиболее высок риск токсичности при совокупности нескольких факторов. Ретроспективное исследование, включающее 1039 пациентов (без гемофилии и вирусных гепатитов) [20], регулярно получавших парацетамол по поводу болей, обусловленных остеоартритом, выявило увеличение активности трансаминаз в первые дни лечения у 17,4% пациентов. Однако только у 4,2% больных АЛТ возрастала в 1,5 раза и ни у одного из наблюдаемых — в 3 и более раз. В 93,5% случаев при продолжительном лечении наблюдалась нормализация активности печеночных ферментов. Таким образом, учитывая частоту сопутствующего гепатита С среди больных гемофилией (89%), при использовании парацетамола должны соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени [21, 22].

Перспективным в качестве периоперационного обезболивания у больных гемофилией представляется использование неопиоидного анальгетика нефопама. Препарат известен с 1970 г. сначала как антидепрессант, затем как ненаркотический анальгетик центрального действия. Нефопам подавляет обратный синаптосомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая таким образом нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также модулирует глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов. При раннем назначении в периоперационном периоде (рекомендуется интраоперационное введение первой дозы) нефопам обладает 30—40%-ным опиоидсберегающим эффектом, что позволяет проводить профилактику острой толерантности к опиоидам. В 2003 г. DuManoir и соавт. [23] исследовали преимущества применения нефопама у пациентов, перенесших операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: при использовании 80 мг/сут нефопама количество морфина было достоверно ниже в группе нефопама в сравнении с теми, кто получал плацебо (21,2±15,3 и 27,3±19,2 мг соответственно). Морфинсберегающий эффект оценен в 22%. Доказано превосходство обезболивания комбинацией нефопама и НПВП [24]. Преимущество этого

метода заключается в использовании небольших доз обоих препаратов, что позволяет снизить риск их побочных эффектов. Интересно, что комбинация препаратов центрального действия нефопам + морфин или нефопам + трамадол обладает аддитивным обезболивающим эффектом. Одним из частых побочных действий, ограничивающих применение нефопама, является тахикардия, нарушения ритма. Однако опыта применения у больных гемофилией в литературе не описано.

Дексмедетомидин — высокоселективный агонист α^2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норэпинефрина из окончаний симпатических нервов [25]. Седативный эффект обусловлен сниженным возбуждением голубого пятна, основного норадренергического ядра, которое находится в стволе мозга. Воздействуя на этот участок, дексмедетомидин оказывает седативный эффект (подобный физиологическому сну), при этом одновременно позволяет пациенту находиться в пробужденном и активном состоянии [26]. По данным литературы, дексмедетомидин оказывает умеренное обезболивающее действие и способен профилактировать послеоперационную дрожь [27]. Введение дексмедетомидина в небольших дозах зачастую способствует уменьшению ЧСС и снижению АД, в связи с чем в некоторых случаях его используют в сочетании с кетамином [28]. При более высоких дозах преобладают периферические сосудосуживающие эффекты, что приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и АД, в то время как брадикардия становится более выраженной. Дексмедетомидин практически не оказывает угнетающего действия на дыхательную систему.

Таким образом, обезболивание пациентов с гемофилией представляется актуальной, сложной и до сих пор нерешенной проблемой. Учитывая высокий риск развития геморрагических осложнений при использовании регионарных методов обезболивания, оптимальным способом периоперационного обезболивания у данной категории больных была бы мультимодальная анальгезия, т.е. одновременное назначение препаратов с различными механизмами действия с целью достижения максимального анальгетического эффекта и снижением частоты и выраженности побочных эффектов.

Тромбоцитопения — фактор, влияющий на выбор тактики и способов обезболивания

Тромбоцитопения — это состояние, при котором количество тромбоцитов меньше $150 \cdot 10^9 / \text{л}$

[29]. Тромбоцитопения — часто встречающийся симптом не только у пациентов с заболеваниями системы крови (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), апластическая анемия (АА), миелодиспластические синдромы (МДС), лимфопролиферативные заболевания), но и у больных с инфекционными заболеваниями (вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, мононуклеоз), и у беременных с преэклампсией, с HELLP-синдромом, а также при системной красной волчанке, сепсисе. Тромбоцитопения также может возникать при назначении различных лекарственных препаратов (гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромбоцитопения вследствие приема противотуберкулезных, цитостатических и других препаратов). Благодаря современным возможностям диагностики и коррекции нарушений гемостаза, в настоящее время данной категории пациентов успешно выполняются различные оперативные вмешательства [30].

Первая спленэктомия (СЭ) при ИТП (болезнь Верльгофа) открытым способом была выполнена в нашей стране А. Н. Бакулевым в 1927 г., а в 1991 г. проведена первая ЛСЭ французским профессором В. Delaitre. В настоящее время СЭ широко применяется при приобретенных аутоиммунных тромбоцитопениях (ИТП), угнетении пролиферации клеток костного мозга (АА), а также при других заболеваниях системы крови, когда происходит повышенное разрушение тромбоцитов в увеличенной селезенке [31, 32].

При ИТП селезенка вырабатывает антитромбоцитарный патологический иммуноглобулин (IgG) и непосредственно участвует в разрушении тромбоцитов. В костном мозге при этом заболевании наблюдается мегакариоцитоз. Клинические проявления ИТП включают экхимозы, пурпуру, петехии. Распространены также носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Количество тромбоцитов, как правило, менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Показанием к началу терапии ИТП является наличие выраженного геморрагического синдрома при тромбоцитопении ниже $10\text{—}30 \cdot 10^9/\text{л}$. Первой линией терапии ИТП является назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2—3 нед с последующей постепенной отменой. В случае первично резистентного к ГКС течения проводится введение внутривенных иммуноглобулинов (ВИГ). Терапией второй линии является СЭ, на сегодняшний день признанная наиболее эффективным методом лечения ИТП (80% ремиссий, длительностью более 5 лет у 32%). Очень важной частью оперативного вмешательства является тщательный поиск дополнительной селезенки. Незамеченная дополнительная селезенка

может привести к рецидиву тромбоцитопении после СЭ [33].

АА — заболевание, при котором отмечается резкое угнетение костномозгового кроветворения, процесса созревания всех трех ростков костного мозга, что приводит к глубокой панцитопении. В клинической картине у таких больных преобладают анемический и геморрагический синдромы, а также часты (вследствие нейтропении) инфекционные осложнения (пневмонии, тонзиллиты, отиты и т. д.), в связи с чем проводится противомикробная и противогрибковая терапия [34]. Все пациенты, как правило, нуждаются в регулярных заместительных гемотрансфузиях (переливание эритроцитов, концентрата тромбоцитов (КТ)). Патогенетическим методом терапии можно считать только трансплантацию костного мозга от совместимого донора, что, к сожалению, не всегда возможно. Существует многолетний опыт СЭ при АА [35]. После проведения СЭ положительная динамика заболевания наблюдалась у 73,3% больных с нетяжелой АА и у 18,2% с тяжелой АА. Трех- и пятилетняя выживаемость больных с нетяжелой АА после СЭ составила 80%. СЭ в программе комбинированной терапии у взрослых больных АА в сочетании с циклоспорином А рассматривается как метод лечения нетяжелой АА, альтернативной антилимфоцитарному глобулину. При тяжелой АА СЭ может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости антилимфоцитарного глобулина или временного отсутствия препарата, а на втором этапе лечения — с целью преодоления резистентности к проводимой терапии [36]. При отсутствии противопоказаний (большие размеры селезенки, спаечный процесс в брюшной полости) ЛСЭ является более предпочтительной по сравнению с открытой СЭ, т. к. является менее травматичным методом.

Обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что сообщений о безопасных и эффективных способах обезболивания пациентов с тромбоцитопениями после СЭ практически нет. Таким образом, данный вопрос является актуальным. Такие варианты обезболивания, как эпидуральная анестезия/анальгезия, НПВП, абсолютно противопоказаны в связи с высоким риском возникновения геморрагических осложнений [37]. Пункция эпидурального пространства может повлечь за собой такое грозное осложнение, как эпидуральная гематома. Применение НПВП у больных с низким содержанием тромбоцитов, как правило, приводит к полному подавлению их агрегации [38, 39]. У пациентов с тромбоцитопенией очень часты геморрагические гастриты, поэтому

использование НПВП также крайне нежелательно из-за уменьшения опосредованной простагландинами выработки защитной слизи и бикарбонатов слизистой ЖКТ [1, 40]. Применение у данной категории больных селективных ингибиторов ЦОГ-2, не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями. В связи с высоким риском развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности назначение этих препаратов крайне нежелательно у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Частое выявление данных заболеваний у пациентов с ИТП обусловлено медикаментозным синдромом Иценко-Кушинга вследствие длительного приема ГКС. Необходимо учитывать, что выбор обезболивания во многом зависит от травматичности операции. АСЭ, по данным литературы, может быть отнесена к хирургическим вмешательствам средней травматичности [41].

В настоящем исследовании одним из базисных препаратов мультимодальной анальгезии был выбран ненаркотический анальгетик центрального действия — парацетамол, обладающий обезболивающим и жаропонижающим эффектом. Парацетамол, не подавляя активности циклооксигеназы на периферии, не воздействует на слизистую желудка и агрегацию тромбоцитов и этим выгодно отличается от НПВП. Однако в редких случаях может вызывать тромбоцитопению [42, 43]. При лапароскопических операциях многими авторами рекомендуется применение парацетамола с НПВП, но учитывая ограничения по использованию НПВП у больных с тромбоцитопенией, с целью усиления обезболивающего эффекта при недостаточности действия парацетамола, мы использовали опиоидный анальгетик тримеперидин. Для сравнения в качестве еще одного базисного препарата мультимодальной анальгезии у больных с тромбоцитопенией был выбран неопиоидный анальгетик — нефопам. Механизм действия последнего следующий: подавляет обратный синаптосомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также способствует глутаминергической передаче через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [23]. Отрицательных влияний на гемостаз и слизистую желудка, как у НПВП, у этого препарата не описано, однако, в литературе не найдено наблюдений по применению

нефопам у гематологических больных, его влиянию на гемостаз.

Как уже отмечалось выше, пациенты с приобретенными тромбоцитопениями, как правило, длительно принимают ГКС. Резкая отмена ГКС на время операции может провоцировать развитие надпочечниковой недостаточности [44, 45], особенно учитывая то, что операционный стресс сопровождается мобилизацией деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая при длительном применении ГКС истощена. Для профилактики тяжелой надпочечниковой недостаточности в периоперационном периоде пациенту продолжается гормональное лечение [46]. Существуют исследования, которые показали, что включение ГКС в схему обезболивания способствует снижению интенсивности боли [47, 48]. Динамика болевого синдрома у гематологических пациентов, получающих ГКС и перенесших СЭ в настоящее время не изучена. Назначение ГКС исключительно с целью обезболивания (не в рамках лечения заболеваний системы крови) является весьма неоднозначным, поскольку может иметь осложнения. Среди побочных эффектов ГКС: артериальная гипертензия, нарушение водно-электролитного баланса, гипергликемия, язвы слизистых оболочек (в т. ч. желудка) и, что самое главное, иммуносупрессивное действие ГКС. Применение ГКС периоперационно может привести к увеличению инфекционных осложнений, замедлению заживления послеоперационных ран [49].

Таким образом, проблема обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови далека от своего решения. В ближайшее время не приходится ждать появления принципиально новых анальгетиков, обладающих какими-то уникальными свойствами или хотя бы лишенных негативных свойств существующих препаратов. В связи с этим необходимы дополнительные исследования, направленные на поиск оптимальных комбинаций имеющихся в арсенале анальгетиков, позволивших бы достичь адекватного обезболивания у пациентов гематологического профиля при минимуме побочных эффектов.

Литература

1. Massó González E. L., Patrignani P., Tacconelli S. et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(6): 1592—1601.
2. Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е. Опыт применения в ортопедической практике рекомбинантных концентратов фактора VIII у больных гемофилией А. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2008; 1: 22—24.

3. Жулев Ю. А. Всероссийское общество гемофилии: опыт работы по улучшению лекарственного обеспечения больных с наследственными коагулопатиями. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2008; 5: 3—7.
4. Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю. Современные аспекты хирургического лечения опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 5: 24—27.
5. Лопатина Е. Г., Плющ О. П., Копылов К. Г., Кудрявцева Л. М. Оценка показателя «качество жизни» у взрослых больных гемофилией, находящихся на «домашнем лечении». *Новое в трансфузиологии*. 2004; 39: 5.
6. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012; 18(3): 115—119.
7. Овечкин А. М., Ефременко И. В. Послеоперационная боль. Глава 10 в кн. «Боль» (практическое рук-во для врачей). М.: изд-во РАМН. 2011; 423—459.
8. Rundshagen I. Drug addiction and anaesthesia: most popular recreational drugs in Germany and anaesthesiological management of drug addicts. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010; 45(5): 304—313.
9. Овечкин А. М., Ефременко И. В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 3: 63—69.
10. Dal D., Kose A., Honca M. et al. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth*. 2005; 95: 189—192.
11. Peng P., Wijeyesundera D., Li C. Use of gabapentin for perioperative pain control - a meta-analysis. *Pain Res Manag*. 2007; 12(2): 85—92.
12. Блажиевич И. А., Поспелова Т. И. Терапевтические проблемы больных гемофилией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 2: 9—10.
13. Inwood M., Killackey B., Startup S. The use and safety of Ibuprofen in the hemophiliac. *Blood*. 1983; 61(4): 709—711.
14. Srivastava A. K., Brewer E. P. Mauser-Bunschoten et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1—47.
15. Rattray B., Nugent D., Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005; 11(3): 240—244.
16. Rattray B., Nugent D., Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006; 12: 514—517.
17. Rumack B. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 3—20.
18. VanVeen J., Gleeson D., Makris M. Paracetamol/ acetaminophen usage in haemophilia: more caution needed? *Haemophilia*. 2008; 14(3): 434—435.
19. Barbaro G., Di Lorenzo G., Soldini M. et al. Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C quantitative evaluation in patients who are HIV positive and HIV negative and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with the activity of the liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 2569—2573.
20. Kuffner E., Temple A., Cooper K., Baddish J., Parenti D. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2137—2148.
21. Снегирева И. Б., Плющ О. П., Кузин С. Н., Вязов С. О. Гепатит С у больных гемофилией. Эпидемиология и генотипы. *Гематология и трансфузиология*. 1996; 5: 20.
22. Снегирева-Давыденко И. Б., Плющ О. П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и TT у больных гемофилией широкого распространения, особенности течения и терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2002; 3: 20—23.
23. DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br. J. Anaesth*. 2003; 91: 836—841.
24. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients. *Anesthesiology*. 2005; 102: 1211—1216.
25. El-Tahir KE-DH. Dexmedetomidine a sedative-analgesic drug for the 21st century. *Middle East J Anesthesiol*. 2002; 16: 577—585.
26. Zhang X., Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist — Dexmedetomidine in pain management. *Neurosci Lett*. 2014; 21: 561: 7—12.
27. Demuro J. P., Botros D., Nedeau E., Hanna A. F. Use of dexmedetomidine for postoperative analgesia in spine patients. *J Neurosurg Sci*. 2013; 57(2): 171—174.
28. Lee W., Shin J., Choe K., Kim M. Comparison of dexmedetomidine and ketamine for the analgesic effect using intravenous patient-controlled analgesia after gynecological abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2013; 65(6 Suppl): 132—134.
29. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005; 2: 114—119.
30. Городецкий В. М. Интенсивная терапия и анестезия у больных с заболеваниями системы крови: автореф. дис. док. мед. наук. М., 1991; 58.
31. Карагюлян С. Р., Шавлохов В. С., Галузяк В. С., Шулутоко Е. М., Звонков Е. Е. Хирургические вмешательства у больных старших возрастных групп при заболеваниях системы крови. *Гериатрическая гематология*. М.: Медиум. 2012; 599.
32. Меликян А. Л., Колосова Л. Ю., Соколова М. А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Терапевтический архив*. 2013; 8: 69—76.
33. Михайлова Е. А., Савченко В. Г., Устинова Е. Н., Виноградова М. А., Кохно А. В., Карагюлян С. Р., Данишян К. И., Гржимоловский А. В., Захаров Г. Н. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии. *Терапевтический архив*. 2006; 8: 52—57.
34. Афанасьев Б. В., Волкова О. Я. Гематология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2008; 539—554.
35. Идельсон Л. И., Погорельская Е. П., Ийбин Г. П., Городецкий В. М. Оценка эффективности лечения тяжелой апластической анемии (спленэктомия и иммунодепрессия). *Терапевтический архив*. 1984; 6: 93.
36. Савченко В. Г., Михайлова Е., Любимова Л. С. Сравнительная эффективность спленэктомии и терапии антилимфоцитарным глобулином у больных апластической анемией. *Терапевтический архив*. 1990; 7: 76.
37. McLure H., Trenfield S., Quereshi J., Williams. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia*. 2003; 58: 1106—1110.
38. Куртов И. В., Давыдкин И. Л., Кондурцев В. А. Приобретенная лекарственная коагулопатия, обусловленная приемом больших доз нестероидных противовоспалительных препаратов. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 4: 45—47.
39. Acharbert G., Gebhardt K., Sow Z. et al. Point-of-care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by nonopioid analgesic drugs. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2007; 18: 775—780.
40. Bercovitz R., Josephson C. Thrombocytopenia and bleeding in pediatric oncology patients. *Hematology*. 2012; 2012: 499—505.

41. Овечкин А. М., Горобец Е. С., Шифман Е. М. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли / Петрозаводск: ИнтелТек, 2009; 332.
42. Bougie D., Benito A., Sanchez-Abarca L., Torres R., Birenbaum J. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood*. 2007; 109(8): 3608.
43. Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012; 23(6): 490—494.
44. Бутров А. В., Городецкий В. М. Общая анестезия при заболеваниях системы крови. М: УДН, 1986; 27.
45. Barros A., Vale C., Oliveira F., Ventura C. Dexamethasone effect on postoperative pain and tramadol requirement after thyroidectomy. *Pharmacology*. 2013; 91(3—4): 153—157.
46. Schulze S., Andersen J., Overgaard H., Nørgard P. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(4): 1031—1037.
47. Lunn T., Kristensen B., Andersen L., Husted H. Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011; 106(2): 230—238.
48. Demirhan A., Tekelioglu U., Akkaya A., Bilgi M. Effect of pregabalin and dexamethasone addition to multimodal analgesia on postoperative analgesia following rhinoplasty surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2013; 37(6): 1100—1106.
49. Goetzl L., Zigelboim I., Badell M., Rivers J. Effect of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg*. 1997; 132(2): 129—135.
- management of drug addicts. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010; 45(5): 304—313.
9. Ovechkin A. M., Efremenko I. V. Pharmacotherapy of acute postoperative pain based on applying the medicine affecting the NMDA-receptor complex. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 3: 63—69 (In Russian).
10. Dal D., Kose A., Honca M. et al. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth*. 2005; 95:189—192.
11. Peng P., Wijesundera D., Li C. Use of gabapentin for perioperative pain control — a meta-analysis. *Pain Res Manag*. 2007; 12(2): 85—92.
12. Blazhevich I. A., Pospelova T. I. Therapeutic problems of patients with hemophilia. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008; 2: 9—10. (In Russian).
13. Inwood M., Killackey B., Startup S. The use and safety of Ibuprofen in the hemophiliac. *Blood*. 1983; 61(4): 709—711.
14. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1—47.
15. Rattray B., Nugent D., Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005; 11(3): 240—244.
16. Rattray B., Nugent D., Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006; 12: 514—517.
17. Rumack B. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 3—20.
18. VanVeen J., Gleeson D., Makris M. Paracetamol/ acetaminophen usage in haemophilia: more caution needed? *Haemophilia*. 2008; 14(3): 434—435.
19. Barbaro G., Di Lorenzo G., Soldini M. et al. Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C quantitative evaluation and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with the activity of the liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 2569—2573.
20. Kuffner E., Temple A., Cooper K., Baddish J., Parenti D. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2137—2148.
21. Snegireva I. B., Plyushch O. P., Kuzin S. N., Vyazov S. O. Hepatitis C in patients with hemophilia. *Epidemiologiya i genotipy*. 1996; 5: 20. (In Russian).
22. Snegireva-Davydenko I. B., Plyushch O. P. Parenteral viral hepatitis B, C, G and TT in patients with hemophilis: spread, particularities of the course and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2002; 3: 20—23. (In Russian).
23. DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br. J. Anaesth*. 2003; 91: 836—841.
24. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients. *Anesthesiology*. 2005; 102: 1211—1216.
25. El-Tahir KE-DH. Dexmedetomidine a sedative-analgesic drug for the 21st century. *Middle East J Anesthesiol*. 2002; 16: 577—585.
26. Zhang X., Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist - Dexmedetomidine in pain management. *Neurosci Lett*. 2014; 21, 561: 7—12.
27. Demuro J. P., Botros D., Nedeau E., Hanna A. F. Use of dexmedetomidine for postoperative analgesia in spine patients. *J Neurosurg Sci*. 2013; 57(2): 171—174.
28. Lee W., Shin J., Choe K., Kim M. Comparison of dexmedetomidine and ketamine for the analgesic effect using intravenous

References

1. Massó González E. L., Patrignani P., Tacconelli S. et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6): 1592—1601.
2. Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Karpov E. E. Experience of applying factor VIII recombinant concentrates in orthopedic practice for patients with hemophilia. *Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunologii v Peditrii*. 2008; (1): 22—24. (In Russian).
3. Zhulev Yu. A. All-Russian society of hemophilia: work experience to enhance drug supply of patient with inherited coagulopathies. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*. 2008; 5: 3—7. (In Russian).
4. Polyanskaya T. Yu., Zorenko V. Yu. Modern aspects of surgical treatment of musculoskeletal system in patients with hemophilia. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2008; 5: 24—27. (In Russian).
5. Lopatina E. G., Plyushch O. P., Kopylov K. G., Kudryavtseva L. M. Estimating of variable “quality of life” in adult patients with hemophilia who are on home treatment. *Novoe v transfuziologii*. 2004; 39: 5. (In Russian).
6. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012; 18(3): 115—119.
7. Ovechkin A. M., Efremenko I. V. Postoperative pain. Chapter 10. Pain (practical guidance for physicians) [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMS; 2011. (In Russian).
8. Rundshagen I. Drug addiction and anaesthesia: most popular recreational drugs in Germany and anaesthesiological

- patient-controlled analgesia after gynecological abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65(6 Suppl): 132—134.
29. Vorobiev A. I. Manual on hematology [Rukovodstvo po Gematologii]. Moscow: *Newdiamed*; 2005. (In Russian).
 30. Gorodetskiy B. M. Intensive therapy and anesthesia in patients with diseases of blood system: Diss. Moscow; 1991. (In Russian).
 31. Karagyuslyan S. R., Shavlokhov V. S., Galuzyak V. S., Shulutko E. M., Zvonkov E. E. Surgical procedures in aged patients with diseases of blood system. *Geriatric Hematology [Geriatricheskaya gematologiya]*. Moscow: Medium; 2012. (In Russian).
 32. Melikyan A. L., Kolosova I. Yu., Sokolova M. A. et al. The role of splenectomy during treatment of patients with myelofibrosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 8: 69—76. (In Russian).
 33. Mikhailova E. A., Savchenko V. G., Ustinova E. N., Vinogradova M. A., Kokhno A. B., Karagyulyan S. R., Danishyan K. I., Grzhimolovskiy A. V., Zahkharov G. N. Splenectomy in program therapy of aplastic anemia. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; 8: 52—57. (In Russian).
 34. Afanasiev B. V., Volkova O. Ya. Hematology: manual for physicians [Gematologiya: rukovodstvo dlya vrachey]. Saint Petersburg: SpetsLit; 2008. (In Russian).
 35. Idel'son L. I., Pogorel'skaya E. P., Iliin G. P., Gorodetskiy V. M. Estimation of effectiveness of treatment of severe aplastic anemia (splenectomy and immunosuppression). *Terapevticheskiy arkhiv.* 1984; 6: 93. (In Russian).
 36. Savchenko V. G., Mikhailova E., Lyubimova L. S. Comparative effectiveness of splenectomy and therapy with antilymphocyte globuline in patients with aplastic anemia. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1990; 7: 76. (In Russian).
 37. McLure H., Trenfield S., Quereshi J., Williams. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia.* 2003; 58: 1106—1110.
 38. Kurtov I. V., Davydkin I. L., Kondurtsev V. A. Acquired drug coagulopathy due to intake of big doses of nonsteroid anti-inflammation drugs. *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2009; 4: 45—47. (In Russian).
 39. Acharbert G., Gebhardt K., Sow Z. et al. Point-of-care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by nonopioid analgetic drugs. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2007; 18: 775—780.
 40. Bercovitz R., Josephson C. Thrombocytopenia and bleeding in pediatric oncology patients. *Hematology.* 2012; 499—505.
 41. Ovechkin A. M., Gorobets E. S., Shifman E. M. Selected lectures on regional anesthesia and postoperative pain management {Izbrannye lektsii po regionarnoy anestezii i lecheniyu pocleoperatsionny boli. Petrozavodsk: IntelTek; 2009. (In Russian).
 42. Bougie D., Benito A., Sanchez-Abarca L., Torres R., Birenbaum J. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood.* 2007; 109(8): 3608.
 43. Moulis G., Sommet A., Sailer L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets.* 2012; 23(6): 490—494.
 44. Butrov A. V., Gorodetskiy V. M. General anesthesia during diseases of blood system [Obchshaya anesteziya pri zabolevaniyah sistemy krovi]. Moscow: RUDN; 1986. (In Russian).
 45. Barros A., Vale C., Oliveira F., Ventura C. Dexamethasone effect on postoperative pain and tramadol requirement after thyroidectomy. *Pharmacology.* 2013; 91(3—4): 153—157.
 46. Schulze S., Andersen J., Overgaard H., Nørgard P. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(4): 1031—1037.
 47. Lunn T., Kristensen B., Andersen L., Husted H. Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011; 106(2): 230—238.
 48. Demirhan A., Tekelioglu U., Akkaya A., Bilgi M. Effect of pregabalin and dexamethasone addition to multimodal analgesia on postoperative analgesia following rhinoplasty surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2013; 37(6): 1100—1106.
 49. Goetzl L., Zigelboim I., Badell M., Rivers J. Effect of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg.* 1997; 132(2): 129—135.