

Типы боли и основные группы антиноцицептивных средств*

Н. А. Осипова, В. В. Петрова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт
имени П. А. Герцена» Министерства здравоохранения РФ, Москва

The types of pain and basic groups of antinociceptive agents

N. A. Osipova, V. V. Petrova

Moscow Cancer Institute named after P.A. Hertenzen, Moscow

В лекции подробно рассмотрены различные типы боли, их источники и локализация, пути передачи болевых сигналов, а также соответствующие методы защиты и борьбы с болью. Представлен критический обзор препаратов, предназначенных для лечения болевого синдрома различной этиологии. *Ключевые слова:* ноцицептивная боль, соматическая боль, висцеральная боль, гипералгезия, лечение боли, антиноцицептивные средства.

The lecture is dedicated to different types of pain, its reasons and localization as well as neural ways of pain signal transmitting and corresponding methods of prevention and pain management. The lecture includes critical overview of drugs and anesthetic agents applied for treating pain of different etiology. *Keywords:* nociceptive pain, somatic pain, visceral pain, hyperalgesia, pain management, antinociceptive agents

Типы боли

Выделяют два основных типа боли: ноцицептивная и нейропатическая, различающихся патогенетическими механизмами их формирования. Боль, обусловленную травмой, в том числе хирургической, относят к ноцицептивной; ее следует оценивать с учетом характера, масштабов, локализации повреждения тканей, временного фактора.

Ноцицептивная боль – это боль, возникающая вследствие стимуляции ноцицепторов при повреждении кожи, глубоких тканей, костных структур, внутренних органов, согласно

описанным выше механизмам афферентной импульсации и нейротрансмиссивным процессам. В интактном организме такая боль появляется сразу при нанесении локального болевого стимула и проходит при его быстром прекращении [1–3]. Однако применительно к хирургии, речь идет о более или менее длительном ноцицептивном воздействии и нередко о значительных масштабах повреждения разных видов тканей, что создает условия для развития в них воспаления и персистирования боли, формирования и закрепления патологической хронической боли.

Ноцицептивная боль подразделяется на *соматическую* и *висцеральную* в зависимости от

Таблица 1. Типы и источники боли

Типы боли	Источники боли
Ноцицептивная	Активация ноцицепторов
• соматическая	При повреждении, воспалении кожи, мягких тканей, мышц, фасций, сухожилий, костей, суставов
• висцеральная	При повреждении оболочек внутренних полостей, внутренних органов (паренхиматозных и полых), перерастяжении или спазме полых органов, сосудов; ишемии, воспалении, отеке органов
Нейропатическая	Повреждение периферических или центральных нервных структур
Психологический компонент боли	Страх предстоящей боли, неустранимая боль, стресс, депрессия, нарушение сна

* Третья глава из книги Н. А. Осиповой, В. В. Петровой // «Боль в хирургии. Средства и способы защиты»

локализации повреждения: соматические ткани (кожа, мягкие ткани, мышцы, сухожилия, суставы, кости) или внутренние органы и ткани – оболочки внутренних полостей, капсулы внутренних органов, внутренние органы, клетчатка. Неврологические механизмы соматической и висцеральной ноцицептивной боли неидентичны, что имеет не только научное, но и клиническое значение (табл. 1).

Соматическая боль, вызванная раздражением соматических афферентных ноцицепторов, например, при механической травме кожи и подлежащих тканей, имеет локализованный характер в месте повреждения и хорошо устраняется традиционными анальгетическими средствами – опиоидными или неопиоидными в зависимости от интенсивности боли.

Висцеральная боль имеет ряд специфических отличий от соматической. Периферическая иннервация разных внутренних органов функционально различна. Рецепторы многих органов при активации в ответ на повреждение не вызывают сознательного восприятия стимула и определенного сенсорного в том числе болевого ощущения. Центральная организация висцеральных ноцицептивных механизмов по сравнению с соматической ноцицептивной системой характеризуется значительно меньшим количеством сепаратных сенсорных путей. [4]. Висцеральные рецепторы участвуют в формировании сенсорных ощущений, в том числе боли, и взаимосвязаны с автономной регуляцией. Афферентная иннервация внутренних органов содержит также индифферентные («молчащие») волокна, которые могут становиться активными при повреждении и воспалении органа. Этот тип рецепторов участвует в формировании хронической висцеральной боли, поддерживает длительную активацию спинальных рефлексов, нарушение автономной регуляции и функции внутренних органов. Повреждение и воспаление внутренних органов нарушает нормальный паттерн их моторики и секреции, что в свою очередь резко изменяет среду вокруг

рецепторов и приводит к их активации, последующему развитию сенситизации и висцеральной гиперальгезии.

При этом может происходить передача сигналов от поврежденного органа к другим органам (т.н. висцеро-висцеральная гиперальгезия) или к проекционным зонам соматических тканей (висцеросоматическая гиперальгезия). Таким образом, при разных висцеральных аллогенных ситуациях висцеральная гиперальгезия может принимать разные формы (табл. 2).

Гиперальгезию в поврежденном органе рассматривают как первичную, а висцеросоматическую и висцеро-висцеральную – как вторичную, т. к. она возникает не в зоне первичного повреждения [5].

Источниками висцеральной боли могут быть: образование и накопление в поврежденном органе болевых субстанций (кинины, простагландины, гидрокситриптамиин, гистамин и др), ненормальное растяжение или сокращение гладкой мускулатуры полых органов, растяжение капсулы паренхиматозного органа (печень, селезенка), аноксия гладких мышц, тракция или компрессия связок, сосудов; зоны некроза органов (поджелудочная железа, миокард), воспалительные процессы. Многие из этих факторов действуют при внутриполостных хирургических вмешательствах, что определяет их более высокую травматичность и больший риск послеоперационных дисфункций и осложнений по сравнению с неполостными операциями. С целью снижения этого риска ведутся исследования по совершенствованию методов анестезиологической защиты, активно разрабатываются и внедряются малоинвазивные торако-, лапароскопические и другие эндоскопические операции. Пролонгированная стимуляция висцеральных рецепторов сопровождается возбуждением соответствующих спинальных нейронов и вовлечением в этот процесс соматических нейронов спинного мозга (т.н. висцеросоматическое взаимодействие). Эти механизмы опосредуются NMDA-рецепторами и ответственны за

Таблица 2. Виды гиперальгезии при висцеральной боли

Вид гиперальгезии	Локализация
1. Висцеральная	Сам орган при его ноцицептивной стимуляции или воспалении
2. Висцеросоматическая	Зоны соматических тканей, куда проецируется висцеральная гиперальгезия
3. Висцеро-висцеральная	Передача гиперальгезии с первоначально вовлеченного внутреннего органа на другие, чья сегментарная афферентная иннервация частично перекрывается

развитие висцеральной гипералгезии и периферической сенситизации.

Нейропатическая боль (НПБ) является особым и наиболее тяжелым проявлением боли, связанной с повреждениями и заболеваниями периферической или центральной соматосенсорной нервной системы. Она развивается вследствие травматического, токсического, ишемического повреждения нервных образований и характеризуется ненормальными сенсорными ощущениями, усугубляющими эту патологическую боль. НПБ может быть жгучей, колющей, спонтанно возникающей, пароксизмальной, может провоцироваться неболевыми стимулами, например движением, прикосновением (т. н. аллодиния), распространяется радиально от зоны повреждения нерва [6, 7 и др.]. Основные патофизиологические механизмы НПБ включают периферическую и центральную сенситизацию (повышение возбудимости периферических и спинальных ноцицептивных структур), спонтанную эктопическую активность поврежденных нервов, симпатически усиленную боль за счет высвобождения норадреналина, стимулирующего нервные окончания с вовлечением в процесс возбуждения соседних нейронов при одновременном снижении нисходящего тормозного контроля этих процессов с многообразными тяжелыми сенсорными расстройствами [6, 8 и др.]. Наиболее тяжелым проявлением НПБ является фантомный болевой синдром после ампутации конечностей, связанный с пересечением всех нервов конечности (деафферентация) и формированием перевозбуждения ноцицептивных структур. НПБ часто устойчива к терапии обычными анальгетическими средствами, длительно существует и не уменьшается с течением времени [9, 10 и др.]. Механизмы НПБ уточняются в экспериментальных исследованиях. Ясно, что происходит нарушение процессов сенсорной информации, повышение возбудимости (сенситизация) ноцицептивных структур, страдает ингибирующий контроль [11, 12 и др.].

Продолжается разработка специальных подходов к профилактике и лечению НПБ, направленных на снижение перевозбуждения периферических и центральных структур сенсорной нервной системы. В зависимости от этиологии клинических проявлений используются НПВП, местные аппликации мазей и пластырей с местными анестетиками, глюкокортикоидами или НПВП; миорелаксанты

центрального действия, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, антидепрессанты, антиконвульсанты. Последние представляются наиболее перспективными применительно к тяжелым нейропатическим болевым синдромам, связанным с травмой нервных структур.

Персистирующая/воспалительная боль в зоне хирургического или другого инвазивного воздействия развивается при продолжающейся стимуляции ноцицепторов медиаторами боли и воспаления, если эти процессы не контролируются профилактическими и лечебными средствами. Неустраненная персистирующая послеоперационная боль является основой хронического послеоперационного болевого синдрома. Описаны разные его виды: постторакалотомический, постмастэктомиический, постгистерэктомиический, постгерниотомический и др. [13, 14 и др.]. Такая персистирующая боль по данным этих авторов может продолжаться дни, недели, месяцы, годы. Проводимые в мире исследования указывают на высокую значимость проблемы персистирующей послеоперационной боли и ее предотвращения. Развитию такой боли могут способствовать многие факторы, действующие перед, во время и после операции. В числе предоперационных факторов – психосоциальный статус пациента, исходная боль в месте предстоящего вмешательства, другие сопутствующие болевые синдромы; в числе интраоперационных – хирургический доступ, степень инвазивности вмешательства и повреждения нервных структур; в числе послеоперационных – неустраненная послеоперационная боль, средства ее лечения и дозы, рецидив болезни (злокачественная опухоль, грыжа и др.), качество ведения пациента (наблюдение, консультации лечащего врача или в клинике боли, использование специальных тестирующих методов и др.) [13].

Следует учитывать нередкое сочетание разных типов боли. В хирургии при внутриполостных операциях неизбежна активация механизмов как соматической, так и висцеральной боли. При неполостных и внутриполостных операциях, сопровождающихся травмой, пересечением нервов, сплетений создаются условия для развития на фоне соматической и висцеральной боли проявлений нейропатической боли с последующей ее хронизацией.

Нельзя недооценивать значение *психологического компонента*, сопутствующего боли или



ожидаемой боли, что особенно актуально для хирургических клиник. Психологическое состояние пациента существенно влияет на его болевую реактивность и, наоборот, наличие боли сопровождается отрицательными эмоциональными реакциями, нарушает стабильность психологического статуса. Этому есть объективное обоснование. Например, у пациентов, поступающих на операционный стол без премедикации (т. е. находящихся в состоянии психоэмоционального напряжения), при сенсометрическом исследовании регистрируется существенное изменение реакций на электрокожный раздражитель по сравнению с исходными: порог боли значительно снижается (боль обостряется), либо, напротив, повышается (т. е. болевая реактивность снижается). При этом выявлены важные закономерности при сравнении анальгетического действия стандартной дозы фентанила 0,005 мг/кг у людей со сниженной и повышенной эмоциональной болевой реакцией. У пациентов с эмоциональной стресс-анальгезией фентанил вызывал достоверное возрастание порогов боли – в 4 раза, а у пациентов с высокой эмоциональной болевой реактивностью пороги боли существенно не изменялись, оставаясь низкими [15]. В этом же исследовании установлена ведущая роль бензодиазепинов в устранении предоперационного эмоционального стресса и достижении оптимального фона для проявления анальгетического эффекта опиоида.

Наряду с этим, известны т.н. психосоматические болевые синдромы, связанные с психоэмоциональными перегрузками разного рода, а также соматопсихологические, развивающиеся на фоне органических заболеваний (например, онкологических), когда психологический компонент вносит существенный вклад в обработку и модуляцию болевой информации, усиливая боль, так что в конечном итоге формируется картина смешанной соматической, соматопсихологической и психосоматической боли [16 и др.].

Правильная оценка типа боли и ее интенсивности в зависимости от характера, локализации и масштабов хирургического вмешательства лежит в основе назначения средств ее адекватной терапии. Еще более важен профилактический патогенетический подход к плановому выбору конкретных антиноцицептивных средств для оперативных вмешательств разного типа, чтобы избежать неполноценной анестезиологической защиты (АЗ), формирования сильного

послеоперационного болевого синдрома и его хронизации.

Основные группы средств защиты от боли, связанной с травмой тканей

В хирургической клинике специалистам придется иметь дело с острой болью разного типа интенсивности, продолжительности, влияющих на определение тактики не только обезболивания, но и ведения пациента в целом. Так, в случае непредвиденной, внезапно возникшей острой боли, связанной с основным (хирургическим) или сопутствующим заболеванием (перфорация полого органа живота, острый приступ печеночной/почечной колики, стенокардии и др.), обезболивание начинают, установив причину боли и тактику ее устранения (хирургическое лечение или лекарственная терапия заболевания, вызвавшего боль).

В плановой хирургии речь идет о заранее прогнозируемой боли, когда известно время нанесения хирургической травмы, локализация вмешательства, предполагаемые зоны и масштабы повреждения тканей и нервных структур. При этом подход к защите пациента от боли, в отличие от обезболивания при фактически развившейся острой боли, должен быть превентивным, направленным на торможение процессов запуска ноцицептивных механизмов до начала действия хирургической травмы.

В основе построения адекватной АЗ пациента в хирургии лежат рассмотренные выше многоуровневые нейротрансмиттерные механизмы ноцицепции. Исследования по совершенствованию АЗ в разных областях хирургии активно ведутся в мире, и, наряду с известными традиционными средствами системной и регионарной анестезии и анальгезии, в последние годы обоснована значимость ряда специальных средств антиноцицептивного действия, повышающих эффективность и уменьшающих недостатки традиционных средств.

Средства, использование которых целесообразно для защиты пациента от боли на всех этапах хирургического лечения, делятся прежде всего на 2 основные группы:

- антиноцицептивные средства системного действия;
- антиноцицептивные средства местного (регионарного) действия.

Антиноцицептивные средства системного действия

Эти лекарственные средства подавляют тот или иной механизм боли, поступая в системный кровоток при разных способах введения (внутривенно, внутримышечно, подкожно, путем ингаляции, внутрь, ректально, трансдермально, трансмукозально) и воздействуя на соответствующие мишени. Многочисленные средства системного действия включают препараты самых разных фармакологических групп, отличающихся определенными антиноцицептивными механизмами и свойствами. Их мишенями могут быть периферические рецепторы, сегментарные или центральные ноцицептивные структуры, включая кору головного мозга.

Существуют разные классификации системных антиноцицептивных средств, основанные на их химической структуре, механизме действия, клинических эффектах, а также учитывающие правила их медицинского использования (контролируемые и неконтролируемые) [17–19 и др.]. Эти классификации включают разные группы анальгетических препаратов, основным фармакологическим свойством которых является устранение или ослабление боли. Однако в анестезиологии кроме собственно анальгетических используются другие средства системного действия с антиноцицептивными свойствами, которые принадлежат к иным фармакологическим группам и играют не менее важную роль в анестезиологической защите пациента.

Литература

1. *Бабаян Э. А., Гаевский А. В., Бардин Е. В.* Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прокураторов. М.: МЦФЭР; 2000.
2. *Яхно Н. Н. ред.* Боль: Руководство для врачей и студентов. М.: МЕДпресс; 2009.
3. *Данилов А. Б., Давыдов О. С.* Нейропатическая боль. М.: БОРГЕС; 2007: 56–57.
4. *Кукушкин М. А., Табеева Т. Р., Подчуфарова Е. В.* Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. П/ред. Н. Н. Яхно М.: ИМАпресс; 2011.
5. *Яхно Н. Н., Алексеева В. В., Подчуфаровой Е. В., Кукушкина М. А. ред.* Невропатическая боль: клинические наблюдения. М.; 2009.
6. *Осипова Н. А., Абузарова Г. Р.* Нейропатическая боль в онкологии. М.; 2006.
7. *Осипова Н. А., Абузарова Г. Р., Петрова В. В.* Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. М.; 2011.
8. *Осипова Н. А.* Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. М.: Медицина; 1988: 137–179.
9. *Смольников П. В.* Боль: Выбор защиты. Фармакологический справочник. М.: МАИК. «Наука/Интерпериодика», 2001.
10. *Штрибель Х. В.* Терапия хронической боли. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 26–29.
11. *Basbaum A., Bushell M. C., Devor M.* Pain: Basic Mechanisms. In: Pain 2005-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. Ed. Justins D.M. IASP Press. Seattle. 2005; 3–12.
12. *Basbaum A., Bushell M. C., Devor M.* Pain: Basic Mechanisms. In: Pain 2008-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Press. Seattle. 2008; 3–10.
13. *Butterworth J. F., Strichartz G. R.* Molecular mechanisms of local anaesthesia: a review. *Anaesthesiology*, 1990; 72: 711–73.
14. *Cervero F.* Mechanisms of visceral pain. In: Pain 2002-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Press. Seattle. 2002; 403–411.

Их действие ориентировано на разные звенья ноцицептивной системы и механизмы формирования острой боли, связанной с оперативным вмешательством.

Антиноцицептивные средства местного (регионарного) действия (местные анестетики)

В отличие от средств системного действия местные анестетики оказывают свое действие при подведении их непосредственно к нервным структурам разного уровня (терминальным окончаниям, нервным волокнам, стволам, сплетениям, структурам спинного мозга). В зависимости от этого местная анестезия может быть поверхностной, инфильтрационной, проводниковой, регионарной или нейроаксиальной (спинальной, эпидуральной). Местные анестетики блокируют генерацию и распространение потенциала действия в нервных тканях главным образом за счет угнетения функции каналов Na^+ в аксональных мембранах [20]. Каналы Na^+ являются специфическими рецепторами для молекул местных анестетиков. Разная чувствительность нервов к местным анестетикам может проявляться клинически значимой разницей блокады соматической сенсорной иннервации, моторных и преганглионарных симпатических волокон [21], что наряду с желаемой сенсорной блокадой может сопровождаться дополнительными побочными эффектами.



15. *Dickenson A. H., Bee L. A.* Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment. Pain 2008- an Updated Review. Refresher Course Syllabus. Eds Castro-Lopes, Raja S., Shmelz M. IASP Press. Seattle. 2008; 277–286.
16. *Giamberardino M. A.* Urogenital pain and phenomena of viscerovisceral hyperalgesia. Pain 2002-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. Ed. Giamberardino M.A. IASP Press. Seattle. 2002; 413–422.
17. *Hansson P. T.* Neuropathic pain: definition, diagnostic criteria, clinical phenomenology and differential diagnostic issues. Pain 2008- an Updated Review. Refresher Course Syllabus. Eds Castro-Lopes, Raja S., Shmelz M. IASP Press. Seattle. 2008; 271–276.
18. *Jensen T. S.* Management of neuropathic pain. Pain 2008-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. Eds Castro-Lopes, Raja S., Shmelz M. IASP Press. Seattle. 2008; 287–295.
19. *Kehlet H.* Persistent postsurgical pain: surgical risk factors and strategies for prevention. In: Pain 2008-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Press. Seattle. 2008; 153–158.
20. *McMahon C. B.* Neuropathic pain mechanisms In: Pain 2002-an Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Press. Seattle. 2002; 155–163.
21. *Veering B.* Focus on adjuvants in regional anaesthesia. Euroanaesthesia. Vienna, Austria. Refresher Course Lectures. ESA 2005; 217–221.

Уважаемые коллеги!

В начале этого года в издательстве «Медицинское информационное агентство» вышла в свет монография известного специалиста в области лечения послеоперационной боли, многолетнего руководителя отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ онкологии им П. А. Герцена, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Н. А. Осиповой «**Боль в хирургии. Средства и способы защиты**», написанная в соавторстве со старшим научным сотрудником, к. м. н. В. В. Петровой.

Дефицит специальной литературы, посвященной вопросам послеоперационного обезболивания, делает это событие особенно значимым. Можно сказать, что со времен появления в России монографии М. Ферранте «Послеоперационная боль» российские анестезиологи не получали столь полноценного руководства по борьбе с болью у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства. Авторы представляют наиболее современные данные по анатомо-физиологическим основам боли, молекулярно-генетическим и нейротрансмиссивным механизмам ее формирования.

В книге дан критический анализ различных неопиоидных и опиоидных анальгетиков, средств, не относящихся к анальгетикам, но оказывающих влияние на NMDA-рецепторы. Особое внимание уделяется нейропатическому компоненту послеоперационной боли, значимость которого редко учитывается практикующими врачами. Огромный интерес вызывает глава, посвященная профилактике фантомно-болевого синдрома, вопросу, который считается нерешенным во всем мире, но успешно решается в стенах НИИ онкологии им. П. А. Герцена. Отдельные главы посвящены вопросам периоперационной анальгезии в ортопедической клинике, анестезиологической защите пациентов при внутриполостных операциях, вмешательствах на голове и шее. В этом номере журнала мы представляем одну из глав монографии Н. А. Осиповой и В. В. Петровой, представляющую типы боли и основные группы средств защиты от боли в хирургии.

Надеемся, что она заинтересует вас, и вы захотите ознакомиться с монографией в целом.

Главный редактор, проф. А. М. Овечкин