
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.212:612.884

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ АНАЛГЕЗИИ**И. М. Савченко****Гомельский государственный медицинский университет**

Системная медикаментозная аналгезия на современном этапе занимает главное место в защите пациента от боли в хирургии. Она достигается при введении пациенту анальгетиков тем или иным способом, обеспечивающим попадание лекарства в системный кровоток. Реализация эффекта анальгетика происходит при его доставке и взаимодействии с соответствующей мишенью в возбуждающих или ингибирующих боль периферических и центральных нервных структурах. Терапевтические агенты могут взаимодействовать с нейротрансмиттерами, модулируя возникновение и прекращение боли.

Ключевые слова: аналгезия, рецепторы, ноцицепция, кетамин, физиология боли, перфалган.

THE BASE PRINCIPLES OF SYSTEMS ANALGESIA**I. M. Savchenko****Gomel State Medical University**

The systems medicaments analgesia occupy primary point in protection of surgical patient from pain. The analgesia have been achieved introduced analgesics different ways ensuring the bioavailability of them. Effects of analgesics developing after interaction of agonists to exciting or inhibition nociceptors in peripheral and central nerves structures. The therapeutic agents can interaction with neurotransmitters modality rise or cessation of the pain.

Key words: analgesia, receptors, nociception, ketamine, physiology of pain, perfalgan.

Лечение боли адекватно ее интенсивности прежде всего характеризует гуманное отношение к человеческой личности. В большей степени этим требованиям соответствует системная медикаментозная аналгезия. Боль является индивидуальным субъективным ощущением, включающим сенсорные, эмоциональные и поведенческие аспекты, вызванным имеющимся или вероятным повреждением тканей. Официальное определение Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP) характеризует боль как: «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях» (IASP, 1979).

Современные знания о патогенезе острой боли, связанной с травмой и воспалением тканей, позволили идентифицировать

основные фармакологические мишени на периферическом и центральном уровнях нервной системы для достижения аналгезии и наметили пути поиска новых потенциальных фармакологических агентов антиноцицептивного действия.

Периферический уровень ноцицепции представлен окончаниями (рецепторы) сенсорных периферических С-волокон (ноцицепторы), активация которых дает начало периферической трансмиссии острой боли. Это происходит при повреждении клеточных мембран и воспалении тканей под влиянием выделяющихся периферических нейротрансмиттеров — простаноидов, брадикинина и его метаболитов, 5-гидрокситриптамина (5 НТ), гистамина, вызывающих сенситизацию и активацию С-волокон. Исследуется также роль в организации периферической ноцицепции других факторов, таких как цитокины, фактор некроза опухолей, способст-

вующих формированию ненормальных (нейропатические) болевых ощущений за счет изменения фенотипа сенсорных нейронов, их связей с симпатическими нейронами [9, 11]. Важная роль в осуществлении периферической ноцицепции принадлежит ионным (H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) и протонным каналам С-волокон, быстро приходящим в состояние активности при раздражении ноцицепторов.

Все указанные нейротрансмиттеры и ионные каналы могут быть мишенями для фармакологической модуляции периферической трансмиссии боли. В этом направлении в мировой науке ведется активный поиск с использованием экспериментальных моделей острой боли. Наряду с этими перспективными исследованиями существуют и реальные фармакологические агенты, ориентированные на определенные периферические мишени, которые уже имеют применение в системе защиты пациента от боли в анестезиологической практике.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) можно рассматривать как патогенетическое средство защиты периферических болевых рецепторов от сенсилизации благодаря их доказанному антипростагландинному действию. НПВП ингибируют циклооксигеназу, необходимую для синтеза простагландинов (ПГ), в том числе ПГ_{E2}-нейротрансмиттера, сенсибилизирующего рецепторы. Таким образом, НПВП защищают болевые рецепторы, следовательно, подавляют периферическую болевую трансмиссию, уменьшают поток импульсации к структурам спинного мозга и опасность центральной сенсилизации, лежащей в основе развития послеоперационного болевого синдрома. Эффективность НПВП как средств периферической антиноцицептивной защиты обоснована в многочисленных научных публикациях зарубежных и отечественных ученых. Обсуждаются методики периоперационного применения НПВП, выбор конкретных препаратов этого ряда, а также ограничения к их применению в связи с их известными побочными свойствами. Собственная многолетняя практика и научный анализ широкого клинического применения разных НПВП в МНИОИ им. П.А. Герцена для профилактической (непосредственно перед началом операции) и последующей послеоперационной периферической анальгезии показали ее высокую эффективность. Такая прак-

тика приводит к значительному снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома и потребности в опиоидном анальгетике: от 30% (при использовании кетопрофена, кеторолака) до 50% (при использовании лорноксикама) [6, 10]. При этом состояние оперированного больного улучшается благодаря отсутствию серьезных побочных эффектов, свойственных опиоидной моноаналгезии (угнетение сознания, дыхания, двигательной активности, нарушение функции желудочно-кишечного тракта — ЖКТ и др.), оптимизируется течение раневого процесса за счет противовоспалительного и противоотечного действия НПВП.

Вместе с тем у каждого конкретного хирургического пациента должны строго соблюдаться противопоказания к применению НПВП при наличии анамнеза язвенной болезни, астмы, геморрагических проявлений, заболеваний почек с биохимическими признаками нарушения их функции.

На последнем Европейском конгрессе анестезиологов (Вена, 2005) НПВП признаны эффективным базовым неопиоидным компонентом послеоперационной анальгезии, в том числе в хирургии одного дня. Назначение НПВП пациентам, выписываемым домой на следующий день после широко распространенных лапароскопических и других операций, позволяет во многих случаях получить достаточную анальгезию без дополнительного использования опиоидного анальгетика или при сокращении его дозы в среднем на 30%. Подчеркивается, что при наличии противопоказаний к назначению НПВП целесообразно применить селективный ингибитор циклооксигеназы-2 из группы коксибов с минимальным ulcerогенным риском, однако коксибы, в свою очередь, могут приводить к сердечно-сосудистым осложнениям и не показаны у пациентов с заболеваниями системы кровообращения. Общий вывод по материалам указанного конгресса в отношении НПВП заключается в том, что преимущества этой группы препаратов, обеспечивающих периферическую антиноцицептивную защиту при хирургической травме, противовоспалительное и противоотечное действие, превышают возможный риск [10]. С этим следует согласиться при условии отказа от их применения при наличии вышеуказанных противопоказаний и ограничении срока терапии первыми 5–7 днями после операции.

Многие годы ведется также изучение роли основного трансдьюсера боли в поврежденных тканях — плазменного брадикинина, а его рецептор V_2 рассматривается как потенциальная мишень для создания новых анальгетических агентов. Специальных анальгетических препаратов — антагонистов рецепторов брадикинина — для клинического применения пока не существует, но практический опыт показывает, что таким действием, вероятно, обладают известные ингибиторы протеаз типа апротинина, уменьшающие продукцию кининоподобных пептидов. Периоперационное применение этих препаратов (контрикал, гордокс, трасилол), особенно в больших дозах (при массивной кровопотере, панкреатите), ассоциируется с минимальной послеоперационной болью или даже полным ее отсутствием. В практике ингибитор протеаз на протяжении многих лет используется как патогенетически обоснованный компонент общей анестезии, послеоперационного обезболивания и интенсивной терапии при обширных онкологических операциях, благодаря его многим полезным свойствам — противовоспалительному, противоотечному, противоболевому, улучшению микроциркуляции, что не только повышает качество обезболивания, но и оптимизирует заживление ран [7].

Изложенные подходы к торможению периферических механизмов формирования болевой импульсации позволяют ограничить ее распространение от ноцирецепторов по С-волокам к нейронам заднего рога спинного мозга — центру организации ноцицепции.

Центральные структуры, ответственные за боль и анальгезию, включают активирующие и ингибирующие системы.

Центральные активирующие системы спинального уровня вступают в действие после прихода болевой импульсации от ноцирецепторов в задний рог спинного мозга. Здесь при участии соответствующих типов рецепторов осуществляются сложные взаимодействия разных нейротрансмиттеров (пептиды, возбуждающие аминокислоты), лежащие в основе повышения нейрональной активности и организации трансмиссии боли от спинальных структур к мозгу и мотонейронам. Фундаментальные исследования этих процессов не за-

вершены, но уже определены важные для клиники механизмы формирования центральной сенситизации (гиперчувствительность) и гипералгезии, приводящей к сильной, плохо поддающейся терапии боли. Освобождение субстанции Р и ее взаимодействие с рецепторами нейрокинина-1 приводит путем блокады Mg^{2+} рецепторов NMDA к активации последних и как следствие этого — к усилению и пролонгированию возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга в ответ на приходящие с периферии импульсы при наличии очага травмы и воспаления. Результатом активации NMDA-рецепторов является также продукция спинальных простаноидов и оксида азота (NO), участвующих в поддержании центральной гипералгезии. Одним из факторов последней является и активация каналов Ca^{2+} в спинальных терминалях С-волокон и нейронах [2].

Успешная защита пациента от боли в хирургии невозможна без учета этих активирующих механизмов, способных приводить к патологическим персистирующим болевым состояниям, длительно существующим после выполненных хирургических вмешательств и устойчивым к анальгетической терапии.

Реальным средством предотвращения активации NMDA-рецепторов и связанной с ней послеоперационной гипералгезии является кетамин, обладающий экспериментально установленными свойствами антагониста NMDA-рецепторов. В нашей практике кетамин в эмпирически установленной оптимальной «анальгетической» дозе 0,8 мг/кг·ч является обязательным компонентом любой анестезии — общей (внутривенной или ингаляционной) в сочетании с опиоидом, регионарной, комбинированной. В указанной малой дозе кетамин стабилизирует течение анестезии, оптимизирует течение раннего посленаркозного периода, позволяет избежать быстрого развития острого послеоперационного болевого синдрома и психомоторного возбуждения при выведении пациента из общей анестезии, что подтверждает его тормозящее действие на центральные механизмы гипералгезии. Практика показала, что известные недостатки кетамина, удерживающие некоторых специалистов от его применения в составе анестезиологического пособия, проявляются только в считающихся традицион-

ными дозах 2 мг/кг и более, которые использовать нецелесообразно. При регионарных блокадах ввиду возможной «мозаичности» сенсорного блока микродозы кетамина (болюсы по 12,5–25 мг внутривенно) также дают хороший результат, сводя к минимуму дозу фентанила и предотвращая раннюю послеоперационную гипералгезию.

При обширных операциях на органах живота и малого таза с многозональными лимфаденэктомиями, сопровождающимися повреждением и пересечением многочисленных соматических и автономных нервных структур, опасность развития центральной сенситизации и гипералгезии особенно велика в связи с длительно существующей мощной ноцицептивной импульсацией. Поэтому для предотвращения или устранения тяжелого послеоперационного болевого синдрома и органных расстройств (прежде всего длительного нарушения функции ЖКТ) требуется не только продленная эпидуральная анестезия, но и системное (внутримышечное, внутривенное инфузионное) применение опиоидного и неопиоидного анальгетиков, а в ряде случаев (при недостаточном обезболивании) дополнительное подключение постоянной внутривенной инфузии кетамина из расчета 0,1 мг/кг×ч после первоначальной болюсной дозы 12,5 мг. [8]. Роли кетамина в устранении центральной сенситизации и гипералгезии посвящены многие публикации в мировой литературе.

Следует подчеркнуть значительные индивидуальные различия в интенсивности послеоперационного болевого синдрома у различных пациентов при аналогичном масштабе выполненных операций, что обусловлено генетическими особенностями организации эндогенных ноцицептивных и антиноцицептивных систем.

Последними фундаментальными исследованиями установлено, что системное тормозящее воздействие на центральную сенситизацию и гипералгезию может быть также осуществлено с помощью парацетамола. Предполагают, что парацетамол ингибирует фермент COX-3-циклооксигеназу на спинальном уровне, участвующую в синтезе простагландинов — одного из факторов центральной сенситизации [13]. В анестезиологии возможность применения парацетамола появилась благодаря созданию

новой готовой формы препарата для внутривенной инфузии — Перфалган (1 г парацетамола в 100 мл раствора во флаконе).

Анальгетическое действие парацетамола связывают также с серотонинергической системой: повышением концентрации и трансмиссии в ЦНС 5-НТ, дефицит которого имеет место при болевом синдроме [14]. Перфалган находит все более широкое применение в анестезиологии как эффективный и безопасный неопиоидный анальгетик, лишенный гастротоксических и других побочных свойств НПВП. Его инфузию начинают обычно в конце операции, что обеспечивает определенный уровень обезболивания к моменту выведения пациента из анестезии, а затем продолжают базовую аналгезию Перфалганом, осуществляя его инфузию каждые 6–8 ч (до 4 г в сутки). В Европе Перфалган является анальгетиком первой линии, применяемым для периоперационной аналгезии, на фоне которой доза опиоида и его побочные эффекты снижаются на 30% [5].

Ограничением к назначению Перфалгана является нарушение функции печени и индивидуальная непереносимость парацетамола.

Учитывая роль в процессах ноцицепции активации кальциевых каналов терминальных С-волокон и спинальных нейронов, для снижения интенсивности острой, нейропатической и воспалительной боли могут быть применены также антагонисты кальция [9]. В нашей практике мы используем системное введение обычного верапамила в терапевтических дозах для профилактики и лечения нейропатической боли после обширных операций, сопровождающихся травмой или пересечением нервных стволов и сплетений, но кальциевый блокатор является лишь одним из компонентов комплексной терапии в подобных случаях.

Среди супраспинальных структур, куда поступает восходящий поток болевой импульсации, главная роль принадлежит ядрам таламуса, осуществляющим обработку информации с дальнейшей передачей ее в соматосенсорные и ассоциативные зоны коры и реализацией в ощущение боли и эмоционально-аффективные реакции. Для торможения этих высших отделов ЦНС в анестезиологии применяются разнообразные общие анестетики и гипнотики, дезорганизуя связи подкорковых структур с корой, угнетающие кору головного мозга и сознание.

Выключение сознания можно рассматривать как неспецифическое анальгетическое действие общих анестетиков и гипнотиков, так как они исключают само ощущение боли и связанные с ним эмоциональные реакции. Но общие анестетики и гипнотики не блокируют специальные механизмы ноцицепции, сенситизации и гипералгезии, поэтому они несостоятельны как средства антиноцицептивной защиты без дополнительного использования специальных антиноцицептивных средств.

Центральные ингибирующие системы боли представлены, прежде всего, эндогенным аппаратом опиоидных рецепторов. Известны три типа опиоидных рецепторов — μ , δ , κ . Наибольшее клиническое значение имеют μ -рецепторы — мишень для морфина и большинства других, используемых в медицине, опиоидов. Агонисты μ -рецепторов действуют на уровнях — спинальном, ствола и среднего мозга, а также, безусловно, и высших отделов головного мозга, что пока исследовано недостаточно. Системно введенный опиоид действует фактически на весь организм, так как в указанных структурах ЦНС расположены центры регуляции всех основных физиологических функций, включая жизненно важные. Собственно анальгетическое действие опиоидов на спинальном уровне обусловлено:

а) ограничением освобождения активирующих транмиттеров, обеспечивающих передачу болевой информации с ноцицептивных С-волокон на спинальные нейроны;

б) постсинаптическим ингибированием этой информации от спинного к головному мозгу.

Этот двойной механизм действия опиоидов может обеспечивать полную блокаду болевой импульсации при ее поступлении в спинной мозг. Однако слишком сильная ноцицептивная импульсация, связанная, например, с повреждением нервов или острой ишемией тканей, приводит к уменьшению популяции опиоидных рецепторов и, как следствие, к снижению анальгетического эффекта опиоидов, нарастанию возбудимости ноцицептивных С-волокон и спинальных нейронов, дополнительному вовлечению в процесс гиперчувствительности неноцицептивных А-волокон, лишенных опиоидных рецепторов. Недостаточный опиоидный контроль ноцицепции сочетается с

активацией NMDA-рецепторов — главного фактора гипералгезии и нейропатических проявлений [9].

В этих условиях особое значение приобретают неопиоидные центральные ингибирующие системы в качестве фармакологических мишеней для достижения системной антиноцицептивной защиты.

В контроле острой, воспалительной и нейропатической боли участвует система рецепторов тормозного транмиттера — γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-GABA). Уровень последней возрастает при воспалении, но снижается при повреждении нервов, поэтому для профилактики и лечения нейропатической, в частности, фантомной боли целесообразно применение препаратов, близких по структуре к ГАМК, таких как антиконвульсант нового поколения габапентин [5]. Экзогенный агонист ГАМК-рецепторов позволяет получить анальгезию при нейропатической боли, ассоциированной с активацией NMDA-рецепторов, гипералгезией, уменьшением опиоидных рецепторов и низкой эффективностью опиоидных анальгетиков.

Нисходящий контроль спинальной трансмиссии боли осуществляют также моноаминовые системы среднего мозга и ствола, представленные α_2 -адренорецепторами, фармакологическая активация которых при системном введении агонистов этих рецепторов (клофелин, гуанфацин) вызывает нисходящее торможение ноцицепции [1]. Собственный опыт применения клофелина при анестезиологическом пособии и послеоперационном обезболивании указывает на его особые преимущества у пациентов со слабой реакцией на опиоиды, при гипертензии на фоне недостаточной опиоидной анальгезии, у пациентов, страдающих алкоголизмом и наркоманией, для оптимизации обезболивания и стабилизации состояния [3].

Периоперационное применение адренопозитивных средств ограничивается присутствием им сердечно-сосудистыми эффектами (гипотензия, брадикардия).

Определенная роль в нисходящем контроле болевой импульсации может принадлежать серотонинергической системе (рецепторы 5-НТ), но убедительного клинического эффекта от агонистов 5-НТ-рецепторов не получено.

Таким образом, даже приведенная краткая характеристика периферических и центральных механизмов ноцицепции указывает на их многообразие и существующие проблемы в выборе эффективных фармакологических средств защиты от боли, тем более что препаратов, обладающих специфическим анальгетическим действием и не имеющих других побочных свойств, не существует. Важно прежде всего то, что главным принципом обеспечения полноценной защиты пациента от операционной травмы должна быть ее мультимодальность, т.е. использование средств, ингибирующих возбуждающие механизмы, с одной стороны, и активирующих ингибирующие механизмы ноцицепции — с другой.

Основные представители обеих групп системного действия кратко представлены в данной работе. Выбор конкретных из них должен определяться характером оперативного вмешательства, масштабами хирургической травмы, особенностями организма пациента. При этом наиболее актуальной проблемой является дальнейшее совершенствование и разработка не только высокоэффективных, но и достаточно универсальных, жизнеспособных и несложных в исполнении мультимодальных методов периоперационной анальгезии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Игнатов, Ю. Д.* Адренергическая анальгезия / Ю.Д. Игнатов [и др.]. — СПб. : АНТ-М, 1994.
2. *Кукушкин, М. Л.* Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитрое. — М. : Медицина, 2004.
3. *Осипова, Н. А.* Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии // *Анестезиология и реаниматология*. — 1998. — № 5. — С. 11–15.
4. *Осипова, Н. А.* Опыт использования анальгетиков периферического действия в системе ком-
плексной защиты пациента от операционной травмы / Н. А. Осипова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — № 4. — С. 23–28.
5. *Осипова, Н. А.* Перспективы профилактики послеоперационного нейропатического болевого синдрома: у онкологических больных / Н. А. Осипова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2001. — № 5. — С. 30–32.
6. *Осипова, Н. А.* Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н. А. Осипова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — № 4. — С. 14–22.
7. *Осипова, Н. А.* Обоснование применения ингибиторов простагландино- и кининогенеза в комплексе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н. А. Осипова, С. В. Свиридов // *Анестезиология и реаниматология*. — 1993. — № 2. — С. 3–9.
8. *Acute Pain Management: Scientific evidence. Second Edition // Australian Government National Health and Medical Research Council*. — 2005. — P. 290.
9. *Dickenson A.* The roles of transmitters and their receptors in systems related to pain and analgesia. «Pain 1999 — an Updated Review» / *A. Dickenson // IASP Press, Seattle, 1999*. — P. 381–383.
10. *Euroanaesthesia, Vienna, Austria, 2005. Refresher course lectures, ESA, 2005*. — P. 117–119.
11. *Hill, R. G.* Peripheral analgesic pharmacology «Pain 1999 — an Updated Review» IASP Press / *R. G. Hill*. — Seattle, 1999. — P. 391–395.
12. *Hansson T.* Neuropathic Pain. Pathophysiology and Treatment / *T. Hansson [et al.]*. Progress in Pain Research and Management, IASP Press. — Seattle, 2001.
13. *Pain Practice (the official journal of World Institute of Pain). Book of Abstracts 3rd Congress World Institute of Pain*. — Barcelona, 2004. — P. 74.
14. *Pain Practice (the official journal of World Institute of Pain). Book of Abstracts 3rd Congress World Institute of Pain*. — Barcelona, 2004. — P. 194.

Поступила 7.12.2006

УДК 616.056.25 : 641] : 616-084

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ИММУНОГЕНЕТИКА, ПРОФИЛАКТИКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева, Г. И. Орлович

Республиканский научно-практический центр гигиены
Минская городская клиническая больница № 10

Сенсибилизация к продуктам питания чаще наблюдается у больных аллергией, особенно при наличии патологии желудочно-кишечного тракта, печени. У пациентов могут быть перекрестные реакции между продуктами питания и пыльцой, эпидермальными и бытовыми аллергенами. Пищевая аллергия чаще проявляется в виде гиперчувствительно-