

С.В. ГАРЬКИНА, к.м.н., Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Проблема послеоперационного обезболивания в клинической практике

Обзор посвящен сравнительному анализу существующих стратегий медикаментозной анальгезии в послеоперационном периоде, включающих использование средств опиоидного ряда, ненаркотических анальгетиков и комбинированных препаратов, с позиций их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: послеоперационное обезбоживание, управляемая пациентом анальгезия, нестероидная противовоспалительная терапия

В XXI в. в эру современных хирургических технологий актуальным остается поиск оптимальных подходов к послеоперационному ведению пациентов. Имеющееся разнообразие анальгетиков делает затруднительным выбор адекватной и в то же время эффективной стратегии обезбоживания при выполнении хирургических вмешательств. Для повышения качества лечения и предупреждения осложнений в периоперационном периоде необходим дифференцированный подход к назначению обезбоживающих препаратов с учетом особенностей их действия и фармакокинетических свойств. В настоящее время существует четыре основных класса лекарственных средств с анальгетической активностью [1]. К первому классу относятся опиоиды, которые за счет центральных механизмов способны селективно подавлять чувство боли. Различные наркотические анальгетики отличаются по характеру связывания с опиатными рецепторами. Одни из них (морфин, промедол, фентанил и др.) являются «чистыми» (полными) агонистами опиатных рецепторов; связываясь с ними, они оказывают характерное для эндогенных опиатных нейропеп-

тидов физиологическое действие. Другие (налксон и др.), являясь «чистыми» антагонистами, связываясь с опиатными рецепторами, блокируют действие эндогенных опиатных нейропептидов и чистых агонистов опиатных рецепторов. Третья, наиболее перспективная в фармакологическом отношении группа представляет собой препараты смешанного типа действия (агонисты-антагонисты), по-разному связывающиеся с разными подтипами опиатных рецепторов и оказывающие в связи с этим двойной эффект. Наиболее известными представителями опиоидов являются морфин, промедол и фентанил. Они довольно широко используются в практике у онкологических больных, в составе комплексной терапии при травматическом и ожоговом шоке, острой левожелудочковой недостаточности, а также для купирования болевого синдрома при инфаркте миокарда и с целью премедикации. Наркотические анальгетики значительно повышают порог чувствительности и ослабляют реакцию пациента на боль, изменяют эмоциональную и психическую оценку, устраняют «ожидание боли» во время хирургических вмешательств,

травм и других острых ситуаций. Несомненно, эти препараты обладают максимальным анальгезирующим действием, но их применение строго ограничено в связи с серьезными побочными проявлениями. Несмотря на возможные различия между собой по силе и продолжительности эффекта, все опиоиды могут оказывать влияние на функцию центра дыхания и потенциально способствовать развитию лекарственной зависимости [2]. Ненаркотические анальгетики, которые составляют самую многочисленную группу препаратов с болеутоляющим действием, в отличие от представителей первого класса не влияют на опиоидные рецепторы и, следовательно, не вызывают привыкания. Кроме того, они лишены таких нежелательных эффектов, как угнетение дыхательного и кашлевого центров, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, и, что немаловажно, обладают дополнительной противовоспалительной и антиагрегантной активностью. Механизм действия неопиоидных обезбоживающих средств заключается в блокаде синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты за счет ингибирования фермента циклооксигеназы в

центральной нервной системе и периферических тканях. В свою очередь на фоне угнетения образования простагландинов снижается чувствительность нервных окончаний к брадикинину, который является мощным стимулятором болевых рецепторов. Как правило, ненаркотические анальгетики эффективны в ревматологии, стоматологии, а также при малом травматизме (ушибы костей, суставов, травмы мягких тканей, растяжения, разрывы связок) и послеоперационных болях средней интенсивности (грыже-сечение, аппендэктомия, гинекологические процедуры) [1, 3, 4]. Следует также упомянуть о синтетических средствах смешанного типа действия (третий класс), где наибольшего внимания заслуживает трамадол, в несколько раз уступающий морфину по анальгетическому потенциалу, но лишенный побочных эффектов, свойственных опиатам. Препарат характеризуется крайне низкой степенью привыкания, что является его существенным преимуществом, по сравнению с наркотическими анальгетиками. Он сочетает непосредственное влияние на опиоидные рецепторы с ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина (неопиоидный компонент в механизме действия). Трамадол используется в основном для купирования болевого синдрома сильной и средней интенсивности, в т. ч. воспалительного, травматического, сосудистого происхождения, а также при онкологических заболеваниях и невралгиях. Возможно применение препарата для сопровождения болезненных диагностических или терапевтических мероприятий, в т. ч. малоинвазивных хирургических вмешательств. В терапевтических дозах он, как правило, не имеет отрицательного влияния на гемодинамику и дыхание, оказывает некото-

рое противокашлевое и седативное действие. Тем не менее отмечено, что при продолжительном применении возможно развитие толерантности, в связи с чем рекомендуемый курс лечения должен быть строго ограничен имеющимися показаниями [5, 6]. Дополнительно в классификации выделяют четвертую группу средств с анальгетической активностью, которые имеют иной основной механизм действия, но вместе с тем занимают свою нишу в лечении болевого синдрома различной этиологии. К ним относятся некоторые антидепрессанты, в частности amitриптилин, ряд агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов и противосудорожных препаратов (карбамазепин, клофелин), а также блокаторы NMDA-рецепторов (кетамин). В основном они являются резервными и используются в экстренной медицине, особенно при непереносимости или имеющихся противопоказаниях к назначению опиоидных или барбитуратных анальгетиков [1]. Целью настоящего обзора является оптимизация подходов к послеоперационному ведению пациентов с применением различных режимов медикаментозной анальгезии. Учитывая наиболее широкое использование в реальной клинической практике ненаркотических обезболивающих препаратов, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства, был выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности основных представителей данной группы. По химической природе и механизмам фармакологической активности современные неопиоидные анальгетики делят на несколько классов. К первому относятся производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота (аспирин), салицилат натрия, ацелизин, салициламид, метилса-

лицилат. Представители этой группы характеризуются низкой токсичностью, но заметным раздражающим действием, которое сопровождается опасностью формирования гастродуоденальных язв и кровотечений [7, 8]. На фоне их приема могут наблюдаться аллергические реакции (бронхоспазм, ангионевротический отек) [9]. Ацетилсалициловая кислота противопоказана детям до 12 лет в связи с вероятностью развития при вирусной инфекции синдрома Рейе, характеризующегося быстро прогрессирующей энцефалопатией (вследствие отека головного мозга) и формированием жировой инфильтрации печени [10]. Вторую группу составляют производные пиразолона: анальгин (метамизол), амидопирин (аминофеназон), бутадиион (фенилбутазон) и антипирин (феназон). Довольно долгое время анальгин, ввиду хорошей водорастворимости, применялся внутримышечно, подкожно и внутривенно для экстренного обезболивания и лечения гипертермии. Однако препараты второго класса имеют малую широту терапевтического действия, угнетают кроветворение, поэтому их не рекомендуется назначать длительно [11]. Третий класс ненаркотических анальгетиков включает производные парааминофенола: фенацетин и парацетамол. Их преимуществом является отсутствие ulcerогенного и нефротоксического действия при использовании в терапевтических дозах [12]. Представители данной группы лишены противовоспалительной активности, антиагрегантного и антиревматического действия и практически не применяются в послеоперационном периоде. Среди производных индолуксусной кислоты наиболее известны индометацин, сулиндак и селективный ингибитор ЦОГ-2 стодо-

лак. Индометацин имеет максимальную противовоспалительную активность, но влияет на нейромедиаторный обмен головного мозга (снижает уровень ГАМК) и провоцирует бессонницу, возбуждение, гипертонию, судороги, обострение психозов. Сулиндак превращается в индометацин в процессе метаболизма в организме больного и оказывает более длительное и замедленное действие [13].

Следующий класс включает производные фенилуксусной кислоты, из которых наиболее широко применяется диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен). Этот препарат редко вызывает язвообразование со стороны желудочно-кишечного тракта и назначается главным образом в качестве противовоспалительного и противоревматического средства. Однако для обезболивания в послеоперационном периоде диклофенак практически не используется, что связано с менее выраженным анальгезирующим действием по сравнению с другими представителями неопиоидного ряда [13]. В клинической практике часто применяются метаболиты пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен, пирпрофен, тиапрофеновая кислота, кетопрофен. Ибупрофен сходен по силе действия и эффективности с диклофенаком, в то время как напроксен и пирпрофен дают больший противовоспалительный эффект. Препараты данной группы могут назначаться в составе комплексной схемы лечения, но самостоятельная анальгетическая активность является недостаточной для использования в качестве монотерапии после хирургических вмешательств [1, 14].

Производные антралиловой кислоты (мефенамовая и флуфенамовая кислоты), а также оксикамы оказывают средний анальгезирующий эффект и применяются

главным образом как противовоспалительные и жаропонижающие средства. Препараты отличаются большой продолжительностью действия (12—24 ч) и способностью хорошо проникать в воспаленные ткани, в связи с чем широко используются в ревматологии [15].

Отдельно следует сказать об одном из производных арилуксусной кислоты — кеторолаке (Кеторол®), который, обладая выраженным анальгезирующим действием, является средством выбора при обезболивании в послеоперационном периоде в различных областях хирургии. Препарат неселективно угнетает активность главного фермента метаболизма арахидоновой кислоты — циклооксигеназы 1 и 2, преимущественно в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов — модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления [16]. Нативный препарат представляет собой рацемическую смесь [-] S- и [+] R-энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-] S-формой. Преимуществом является отсутствие влияния на опиоидные рецепторы, вследствие чего кеторолак (Кеторол®) не угнетает дыхательный центр, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием [17]. По эффективности препарат сопоставим с морфином и значительно превосходит другие нестероидные противовоспалительные средства. После внутримышечного введения начало анальгетического действия отмечается через 30 минут, при внутривенном введении эффект достигается несколько раньше, что особенно важно при болевом синдроме средней и сильной интенсивности после хирургических вмешательств. Также одним из преимуществ

кеторолака, которое выделяет его в ряду прочих нестероидных противовоспалительных препаратов, является снижение потребности в опиоидах в послеоперационном периоде как на фоне плацебо, так и в сравнении с диклофенаком и кетопрофеном. Немаловажно, что при высоком анальгезирующем потенциале, противовоспалительная активность препарата в 36 раз превышает эффективность фенилбутазона, почти в 2 раза — индометацина и в 3 раза — напроксена [18, 19].

По данным нескольких сравнительных клинических испытаний на большой когорте пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства, продемонстрировано превосходство кеторолака (Кеторол®) по сравнению с другими анальгетиками, используемыми в послеоперационном периоде. Не так давно были опубликованы результаты метаанализа, включавшего 13 рандомизированных исследований применения препарата в ранние сроки после проведения хирургического вмешательства (однократной инъекции в дозе 30 или 60 мг). Одним из аспектов изучения являлась оценка интенсивности возникновения боли в течение первых 4 ч после операции. Препарат показал себя эффективным, снижая интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале в 2—3 раза по сравнению с плацебо, что сопоставимо с действием большинства известных анальгетиков. Однако риск возникновения тошноты и рвоты при использовании кеторолака оказался в 2 раза ниже, чем при использовании опиоидных обезболивающих препаратов, при этом различия были статистически достоверны. При этом частота кожных аллергических проявлений была такой же, как при использовании плацебо, в

отличие от наркотических анальгетиков [20].

В 2014 г. ретроспективное обсервационное исследование по применению кеторолака после кардиохирургических вмешательств, с включением более 1 300 пациентов, также доказало эффективность и безопасность препарата. Так, при введении его в первые 72 ч после операции наблюдалось значительно быстрое достижение и длительное поддержание эффекта по сравнению с другими ненаркотическими анальгетиками. По данным многофакторного анализа, пациенты из группы вмешательства имели благоприятный прогноз в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, у них достоверно реже развивались гастродуоденальные кровотечения (1,2 v 1,3%; $p = 1,0$) и нефрологические осложнения (0,4 v 3,0%; $p = 0,001$), а также наблюдалась лучшая выживаемость по сравнению с больными, не получавшими кеторолак (0,4 v 5,8%; $p < 0,0001$). По мнению авторов, препарат соответствовал всем критериям, позволяющим позиционировать его в качестве средства выбора для послеоперационного обезболивания [21].

В настоящее время стандартом становится использование контролируемой пациентом анальге-

зии в качестве альтернативы традиционному назначению препаратов «при болях» или их плановому введению [22, 23]. Данная методика успешно применяется уже на протяжении трех десятилетий и по сравнению с рутинным парентеральным введением анальгетиков обеспечивает более выраженный болеутоляющий эффект, менее выраженное седативное действие, снижение временных затрат медицинского персонала и сроков госпитализации [24—26]. Важную роль при этом играет психологический фактор, заключающийся в уверенности пациента в адекватной контролируемой анальгезии на послеоперационном этапе. Несмотря на то что исходно данный подход включал применение только наркотических анальгетиков, на современном этапе все более распространенным становится использование средств неопиоидного ряда, где вполне достойно зарекомендовал себя кеторолак. В опубликованной работе российских исследователей данный препарат имел преимущество по сравнению с промедолом по эффективности анальгезирующего действия в раннем послеоперационном периоде (60 и 25% соответственно), в то время как серьезные нежелательные эффекты при его назначении ре-

гистрировались значительно реже [27].

Таким образом, необходимо еще раз подчеркнуть, что качественно послеоперационного обезболивания можно достичь применением целого ряда препаратов, в т. ч. наркотических анальгетиков, либо с использованием комбинированных схем, однако их назначение сопровождается хорошо известными побочными эффектами и повышением риска формирования зависимости при повторном введении, что значительно снижает безопасность терапии. Наиболее перспективным в настоящее время представляется применение обезболивающих препаратов неопиоидного ряда, где наиболее убедительной доказательной базой обладают нестероидные противовоспалительные средства, и в первую очередь кеторолак (Кеторол®). По современным литературным данным, включающим результаты проспективных российских и зарубежных исследований, назначение данного препарата в качестве базисного анальгетика в послеоперационном периоде является безопасным и позволяет существенно снизить потребность в опиатах без ухудшения эффективности обезболивающей терапии, а также значительно улучшить качество жизни пациентов.



ИСТОЧНИКИ

- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания для врачей. М., 2005. 78 с.
- Зубеев П.С., Кудыкин М.Н. Обезболивание в послеоперационном периоде. *PMЖ*, 2013, 15: 808-809.
- Rorarius MF, Baer GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain relief. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 1994, 7: 358-62.
- Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: Evidence from published data. *Br J Anaesth.*, 2002, 89: 409-423.
- Rodriguez MJ, De La Torre MR, Perez-Iraola P et al. Comparative study of tramadol versus NSAIDs as intravenous continuous infusion for managing postoperative pain. *Current Therapeutic Research*, 1993, 54: 375-383.
- Puig MM, Montes A, Marrugat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45: 465-470.

7. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.*, 2012, 35: 1127-1146.
8. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br. J. Anaesth.*, 1991, 66: 703-712.
9. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*, 1992, 268: 2845-2857.
10. Thabet F, Dudand P, Chevret L et al. Severe Reye syndrome: report of 14 cases managed in a pediatric intensive care until over 11 years. *Arch Pediatr.*, 2002, 9: 581-586.
11. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека*, 2003, 1: 74-79.
12. Растегар А. Ненаркотические анальгетики и хроническая почечная недостаточность. *Казанский медицинский журнал*, 2001, 5: 373-376.
13. Насыбуллина Н.М. Нестероидные противовоспалительные препараты и их лекарственные формы (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*, 1999, 2: 30-35.
14. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ*, 2008, 14: 865-872.
15. Feng Y, Ju H, Yang B et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement. *J. Pain*, 2008, 9: 45-52.
16. Zhu X, Conklin D, Eisenach JC. Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain. *Pain*, 2003, 104: 15-23.
17. Sconeboom BA. Ketorolac trometamine: a nonsteroidal antiinflammatory analgesic used as an adjunct for general anesthesia. *AANA J.*, 1992, 60: 304-307.
18. Jung-Jong K, Myung-Hwa H, Sang-Ho J et al. The efficiency of IV PCA with remifentanyl and ketorolac after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Korean. J. Anesthesiol.*, 2011, 61: 42-49.
19. Sun Yeul L, Won Hyung L, Eun Ha L et al. The Effects of Paracetamol, Ketorolac, and Paracetamol Plus Morphine on Pain Control after Thyroidectomy. *Korean. J. Pain*, 2010 June, 23: 124-130.
20. Gildasio S, Deepti A, Honorio T et al. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth. Analg.*, 2012, 114: 424-433.
21. Oliveri L, Jerzewski K, Kulik A. Black Box Warning: Is Ketorolac Safe for Use After Cardiac Surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2014, 28: 274-279.
22. Hyo-Seok N, Sang-Bum A, Hee-Pyoung P et al. Intravenous patient-controlled analgesia to manage the postoperative pain in patients undergoing craniotomy. *Korean. J. Anesthesiol.*, 2011, 60: 30-35.
23. Karaman S, Gunusen I, Uyar M et al. The effect of preoperative lornoxicam and ketoprofen application on the morphine consumption of postoperative patient-controlled analgesia. *J. Int. Med. Res.*, 2006, 34: 168-175.
24. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anesth.*, 2001, 87: 62-72.
25. Perkins F, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology*, 2000, 93: 1123-1133.
26. Parker RK. Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Effect on analgesic requirement and surgical outcome. *Anesthesiology*, 1994, 80: 6-12.
27. Никола В.В., Маячкин Р.Б., Бондаренко А.В. Клинические аспекты контролируемой пациентом анальгезии нестероидными противовоспалительными средствами в послеоперационном периоде. *Анестезиолог и реаниматолог*, 2003, 5: 56-59.