

Ю.Ю. Кобеляцкий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Гипералгезия, вызванная введением опиатов: клиническое значение и пути устранения

Опиоидные анагеттики в течение всей истории развития медицины рассматривались как лучшие препараты для обезболивания в различных клинических ситуациях, причем в ряде случаев неэффективность опиоидных анагетиков была предметом дискуссий.

В последнее время появилось много работ, которые описывают феномен гипералгезии, вызванной введением опиоидов (opioid-induced hyperalgesia). Данный термин обозначает такую клиническую ситуацию, когда сами опиоиды способствуют возникновению повышенной потребности в анагезии. Положение о том, что опиоиды в высоких дозах могут вызвать гипералгезию, имеет высший уровень доказательств.

Еще в 2000 г. J. Eisenach в журнале Anesthesiology писал о том, что введение больших доз фентанила до операции способно вызывать гипералгезию вместо анагезии. В ходе эксперимента такие же данные были получены E. Celerier и соавт. (2000).

Какие же патофизиологические механизмы лежат в основе развития гипералгезии, вызванной введением опиоидов? В работе M. Lee и соавт. (2011) таковыми являются: центральная глутаматергическая система, спинальные динофины, нисходящее облегчение, генетическое влияние, снижение обратного захвата нейротрансмиттеров и усиление ноцицептивного ответа, а также другие периферические, спинальные и супраспинальные механизмы (рис. 1).

Важным является вопрос о режимах опиоидной терапии, которая может вызвать гипералгезию (табл. 1).

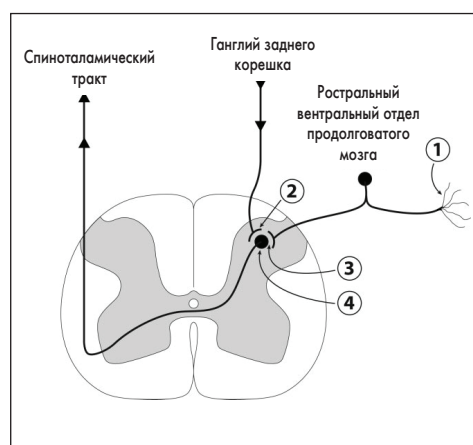


Рис. 1. Нейроанатомические места и механизмы, вовлеченные в развитие ВОГ во время поддержания терапии или ее прекращения (наиболее изученные)

- 1 – сенситизация периферических нервных окончаний;
- 2 – усиление системы нисходящего облегчения ноцицептивной сигнальной трансмиссии;
- 3 – повышение продукции и высвобождения, а также обратного захвата ноцицептивных нейротрансмиттеров;
- 4 – сенситизация ноцицептивных нейротрансмиттеров в нейронах второго порядка.

5. Проведение комбинированной терапии с использованием блокаторов ЦОГ-2.

W. Korppert (2005) среди возможных механизмов развития ВОГ отмечает острую десенситизацию рецептора посредством утраты его связи с G-белками, снижение регуляции пути цАМФ, активацию NMDA-рецепторной системы и нисходящего облегчения боли, а в качестве эффективных путей снижения и предотвращения ВОГ – параллельное назначение таких препаратов, как антагонисты NMDA, α_2 -агонисты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ротацию опиатов или комбинацию опиатов с различной рецепторной селективностью.

Если ранее для повышения эффективности обезболивания использовали так называемую опережающую анагезию (preemptive analgesia), то в настоящее время с учетом открытия феномена ВОГ появилось понятие «опережающая антигипералгезия», которая повышает эффективность опережающей анагезии (G. Simonnet, 2008). Совместное использование про- (фентанил, ремифентанил) и антигипералгетиков (бупренорфин) повышает эффективность обезболивания. ВОГ имеет сходство с нейропатической болью, поэтому контроль данного состояния снижает частоту возникновения хронической послеоперационной нейропатической боли.

Парадоксальный феномен ВОГ в настоящее время связывают с постоянной сенситизацией нервной системы, при которой возбуждающие механизмы, особенно NMDA-опосредованные, играют критическую роль.

Фармакологическая роль NMDA в развитии ВОГ (Silverman, 2009):

- NMDA-рецепторы активируются и при угнетении предотвращают развитие толерантности и ВОГ.
- Транспортная система глутамата подавляется, вследствие чего увеличивается его количество для NMDA-рецепторов.
- Регулируемая кальцием внутриклеточная протеинкиназа C – связующее звено

Место антагонистов NMDA-рецепторов в устранении ВОГ:

1. Анагетические дозы кетамин обладают опиоидсберегающим эффектом; при использовании контролируемой пациентом анагезии (КПА) морфином частота возникновения послеоперационной тошноты и рвоты снижается.

2. Антагонисты NMDA-рецепторов могут проявлять превентивные анагетические эффекты.

3. Кетамин улучшает анагезию у пациентов с выраженной болью, которые плохо отвечают на опиоиды.

4. Кетамин снижает потребность в опиоидах у пациентов с опиатной толерантностью, может применяться в качестве дополнительного препарата в условиях аллодинии, гипералгезии и опиатной толерантности.

5. Нет убедительных доказательств того, что магния сульфат снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в анагетиках.

Учитывая недостаточный арсенал опиоидных препаратов в Украине в настоящее время, следует рационально их использовать в каждой клинической ситуации, чтобы получить максимальную пользу и не допустить развития феномена ВОГ.

Пути повышения эффективности использования опиатов:

- выбор препарата с учетом области хирургического вмешательства;
- комбинация различных классов опиатов;
- определение пути (системный, нейроаксиальный, периферический) и режима введения;
- NMDA-усиленная анагезия;
- предотвращение ВОГ;
- многокомпонентная анагезия;
- мониторинг седации и других побочных эффектов;
- наличие местных протоколов по лечению побочных эффектов опиатов.

Среди опиоидных анагетиков в настоящее время привлекает внимание частичный



Ю.Ю. Кобеляцкий

обезболивания необходима осторожность (Gunion M.W. et al., 2004). В случае использования комбинации низкой дозы морфина и налбуфина при КПА снижается частота возникновения тошноты без влияния на качество анагезии и потребность в КПА. Эта комбинация может повысить качество КПА для послеоперационного обезболивания в гинекологической хирургии (Yeh Y.C. et al., 2009). Комбинация морфина и налбуфина имеет суммационный эффект на анагезию, а при КПА обладает противозудным эффектом и действует дозозависимо.

Другой эффективной стратегией анагезии и оптимизации опиоидной терапии является комбинация опиатов с их антагонистами. Доказана более высокая эффективность применения налбуфина у женщин. Доза 5 мг вызывает антианалгезию у мужчин, а добавление налоксона (0,4 мг) обеспечивает выраженную анагезию у мужчин и усиление анагезии у женщин. Применение дозы 2,5 мг у женщин имеет кратковременный эффект, который устраняется налоксоном. У мужчин эта доза неэффективна. Оптимальным является соотношение налбуфин/налоксон 12,5:1 (5 мг и 0,4 мг и 2,5 мг и 0,2 мг) (Gear R.W. et al., 2003).

Многие экспериментальные и клинические исследования были посвящены влиянию НПВП на ВОГ. Так, ингибирование ЦОГ-2 более важно, чем ЦОГ-1. Гипералгезия, вызванная введением ремифентанила, продемонстрирована и при вызванной чрескожной электростимуляцией боли, и при холодовом давлении. И кеторолак, и парексикс предупреждали развитие гипералгезии в первой модели, парексикс более длительно (Lenz M.W. et al., 2011). Вызванную фентанилом гипералгезию предотвращали путем использования кетамин и лорноксикама (Xuerong Y. et al., 2008). Следует подчеркнуть, что в механизмах морфиновой толерантности много общего не только с ВОГ, но и с механизмами возникновения нейропатической боли (Mayer et al. 1999; Mika 2008; Romero-Sandoval, Horvath, DeLeo, 2008). Травма нерва и хроническое использование морфина усиливают спинальную экспрессию IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а ингибирование этих провоспалительных цитокинов уменьшает хроническую боль и морфинотолерантность (DeLeo, Yezeriski, 2001; Raghavendra, DeLeo 2006; Raghavendra, Rutkowski, DeLeo 2002; Raghavendra, Tanga, DeLeo, 2004).

В последние годы значительная роль в устранении или уменьшении ВОГ отводится антиконвульсантам. Антиконвульсанты габапентин, прегабалин и карбамазепин эффективны в лечении хронической нейропатической боли; ламотридин может быть неэффективным. Периоперационное использование габапентиноидов (габапентин/прегабалин) уменьшает послеоперационную боль, потребность в опиатах, количество побочных эффектов, но увеличивает риск седации. С учетом опыта купирования хронических нейропатических болевых состояний может быть обосновано использование антиконвульсантов в лечении острой нейропатической боли.

Габапентин предотвращает развитие ВОГ. Нейропатическая боль и ВОГ имеют общие патофизиологические механизмы. Интраперитонеальное и интратекальное введение габапентина предотвращает развитие гипералгезии, вызванной острым системным введением опиатов. Частично этот эффект

Таблица 1. Режимы опиоидной терапии и вызванная опиатами гипералгезия (ВОГ) (Angst M.S., Clark J.D., 2006)

Условия	Боль и диагностические симптомы	Развитие	Ответ на опиоиды
ВОГ при хроническом использовании опиоидов	Боль необычного характера (часто сопровождается аллодинией) Боль может иметь отличающуюся от первичного очага локализацию, быть распространенной (паналгезия) и неопределенной по локализации и качеству ВОГ может сопровождаться делирием, возбуждением, судорогами и миоклониями	Отмена	Боль усиливается
ВОГ при кратковременном использовании высоких доз опиоидов	Большие дозы опиоидов могут усиливать напряжение кожи и мягких тканей; часто наблюдается после операций или госпитализаций по поводу боли Несоответствие данных и противоречивые серии случаев	Отмена	Боль усиливается; может дать результат переход на пиперидиновые дериваты (фентанил)
ВОГ после кратковременного использования низких и ультранизких доз опиоидов	Существует мало данных для людей, однако экспериментальные данные имеют некоторые доказательства	Неизвестно	Анагезия усиливается при повышении дозы

В клинике нередки ситуации, связанные с необычной реакцией на введение наркотических анагетиков, поэтому необходимо мониторировать состояние пациента, подводящего любые дозировки препаратов.

Возможные пути диагностики и коррекции ВОГ (Lee M. et al., 2011):

1. При повышении дозы опиатов – оценка увеличенной эффективности (толерантности).
2. Уменьшение или изъятие опиоидов и оценка ВОГ.
3. Использование опиатов с уникальными свойствами, которые могут устранять ВОГ.
4. Применение специфических препаратов, которые являются антагонистами NMDA-рецепторов.

между клеточными механизмами толерантности.

- Возможно существование перекрестных нейрональных механизмов между болью и толерантностью.
- Длительное введение морфина вызывает нейротоксичность посредством обусловленной NMDA-рецептором клеточной смерти, вызванной апоптозом в задних рогах спинного мозга.

Несмотря на то что все лечебные стратегии, направленные на уменьшение количества используемых опиатов, могут основываться на применении антигипералгетических препаратов, на особое место антагонистов NMDA-рецепторов указывают все авторы.

агонист-антагонист опиатных рецепторов налбуфин. Он позволяет использовать многие из перечисленных выше стратегий повышения эффективности опиоидной терапии и снизить вероятность развития ВОГ. Комбинация налбуфина и традиционных опиатов предотвращает развитие толерантности и зависимости при повторных введениях морфина без влияния на анагезию (Lee S-K. et al., 1997). Это свойство препарата является обоюдовыгодным, так как для частичных агонистов-антагонистов опиатов характерен «эффект потолка», когда повышение доз при изолированном использовании налбуфина ведет к усилению анагезии только до определенного предела (потолка). При изолированном применении налбуфина для

Продолжение на стр. 4.

Ю.Ю. Кобеляцкий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Гипералгезия, вызванная введением опиатов: клиническое значение и пути устранения

Продолжение. Начало на стр. 3.

опосредуется связыванием габапентина с альфа-2-дельта субъединицей вольтажзависимых кальциевых каналов (Van Elstraete A.C. et al., 2008).

Среди анестезиологических техник на послеоперационную гипералгезию может оказать влияние время введения препарата, так называемая опережающая аналгезия.

Pre-emptive и preventive аналгезия:

1. Время однократного введения аналгетика (до vs после разреза), определяемое как preemptive аналгезия, оказывает значительное влияние на послеоперационное обезболивание при эпидуральной анестезии – ЭА.

2. Имеются доказательства того, что некоторые аналгетические техники воздействуют на послеоперационную боль и/или применение аналгетиков, что превышает ожидаемую длительность действия лекарств, определяемую как preventive аналгезия.

3. Антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин) оказывают выраженный превентивный аналгетический эффект.

4. Периоперационная ЭА в сочетании с внутривенным введением кетамина снижает гипералгезию и длительную боль на период до года после проведения операций на кишечнике в сравнении с только внутривенной аналгезией.

В клинических условиях комбинация НПВП с опиатами позволяет повысить эффективность применяемых препаратов, уменьшить количество используемых опиоидов и их побочных эффектов.

Комбинация НПВП с опиатами (Acute Pain Management, 2010):

- Парацетамол, добавленный к КПА опиатами, снижает потребление последних, но не количество побочных эффектов.
- НПВП, добавленные к КПА опиатами, снижают потребление последних, а также частоту возникновения тошноты, рвоты и седации.

• Предоперационное использование коксидов уменьшает послеоперационную боль, потребление опиатов и повышает удовлетворенность пациента лечением.

• Коксиды, добавленные к КПА опиатами, снижают потребление последних, но не количество вызванных ими побочных эффектов.

В клинических условиях одну из наиболее сложных групп составляют больные с окклюзиями артерий конечностей, что ведет к возникновению и прогрессированию болевого синдрома ишемического характера. Именно выраженный болевой синдром, в основе которого вначале лежит ноцицептивная боль, а затем присоединяющаяся вследствие нарушения перфузии нейропатическая, является основной проблемой. Нередко используются аналгетики различных групп, в том числе опиаты при интенсивной боли, что способствует возникновению гипералгезии, поэтому необходимо искать пути оптимизации лечения.

Нами проведено исследование сравнительной эффективности кетопрофена и декскетопрофена в комплексе послеоперационного обезболивания при бедренно-подколенном шунтировании в клинике анестезиологии и интенсивной терапии сосудистой хирургии Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова (20 ноября 2008 г. – 22 декабря 2009 г.) (табл. 2).

Пациенты испытывали интенсивную боль и в состоянии покоя, и в движении, несмотря на терапию аналгетиками различных групп до операции (рис. 2).

Оперативное вмешательство, выполненное с целью устранения ишемии конечности и восстановления кровотока, в наибольшей мере способствовало уменьшению количества местных проявлений ишемии и снижению уровня болевого синдрома. Трудным являлся вопрос о выраженности нейропластических изменений, вызванных длительно существующей болью.

В исследовании приняли участие 15 пациентов, получавших кетопрофен и 16 пациентов, получавших декскетопрофен. Препараты в обеих группах вводились каждые 6 часов внутримышечно, при недостаточности обезболивания только НСПВП добавлялись наркотические аналгетики.

На фоне комбинированной терапии НПВП и опиатами (рис. 3) к 15-му часу после операции удалось достичь эффективного контроля спонтанной боли с некоторым преимуществом кетопрофена. Через 45 ч после хирургического вмешательства аналгезию прекращали в связи с уменьшением болевого синдрома.

Боль в движении существовала до конца первых суток наблюдения (рис. 4). Отмечена лучшая эффективность контроля боли в движении при использовании декскетопрофена. Для НПВП характерно влияние и на спонтанную, и на индуцированную боль, чего нельзя добиться при использовании только опиатов, которые устраняют боль преимущественно в покое.

В группе кетопрофена 5 пациентам из 15 в сроки от 4 до 12 ч требовалось дополнительное назначение наркотического аналгетика, при использовании декскетопрофена – у 7 из 16 больных в сроки от 2 до 12 ч (в двух случаях дважды).

Длительность периода, в течение которого пациенты нуждались в аналгезии, оказалась меньше в группе декскетопрофена. Так, в этой группе больные уже через 24 ч не требовали дополнительного назначения аналгетиков, тогда как в группе кетопрофена препарат требовалось назначать в течение 45 ч.

Всем больным назначали антикоагулянты разных групп. На рисунке 6 представлена динамика показателей коагуляции у больных, которая свидетельствовала о безопасности кратковременного назначения НПВП на фоне действия антикоагулянтов при операциях на периферических артериях.

Среди дополнительных механизмов декскетопрофена следует отметить способность проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря высокой липофильности и оказывать центральное действие на уровне задних столбов спинного мозга (деполяризация нейронов, способность селективно блокировать NMDA-рецепторы, в частности посредством ингибирования образования кинуреновой кислоты – антагониста NMDA), прямое и быстрое действие на трансмиссию боли.

Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность использования НПВП в хирургии периферических артерий в качестве патогенетического метода лечения для эффективного и безопасного устранения боли, предотвращения гиперкоагуляционных и геморрагических осложнений

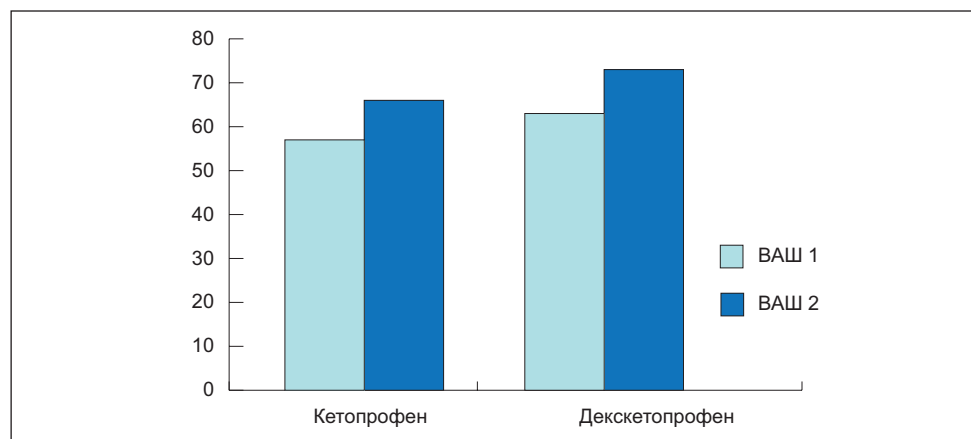


Рис. 2. Интенсивность боли в покое (ВАШ 1) и в движении (ВАШ 2) в группах пациентов перед операцией

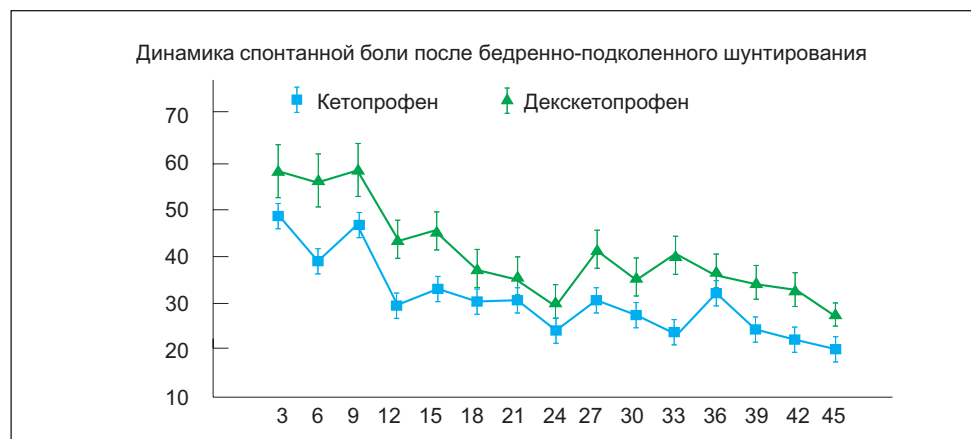


Рис. 3. Динамика боли в покое после операции в группах наблюдения

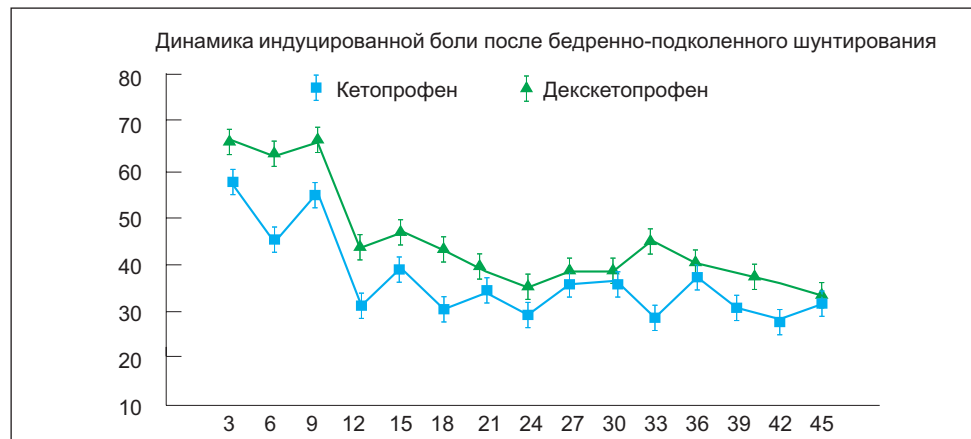


Рис. 4. Динамика боли в движении после операции в группах наблюдения

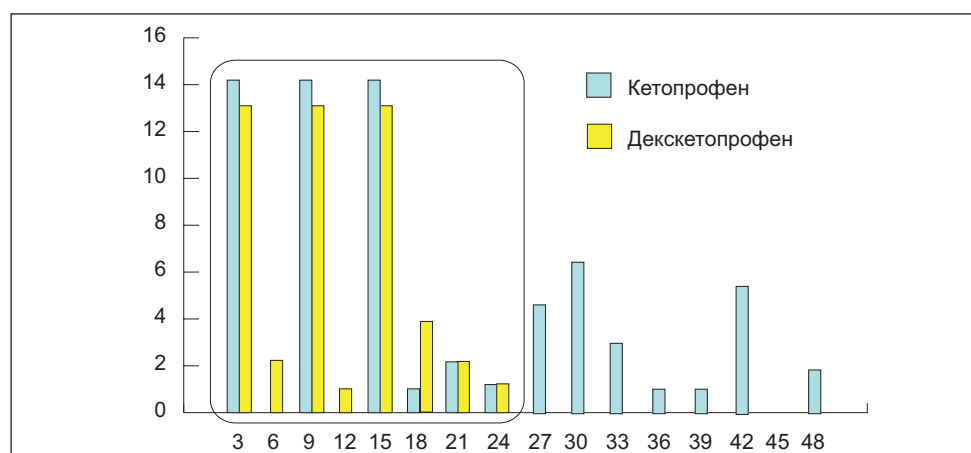


Рис. 5. Количество больных, которым вводили НПВП после операции

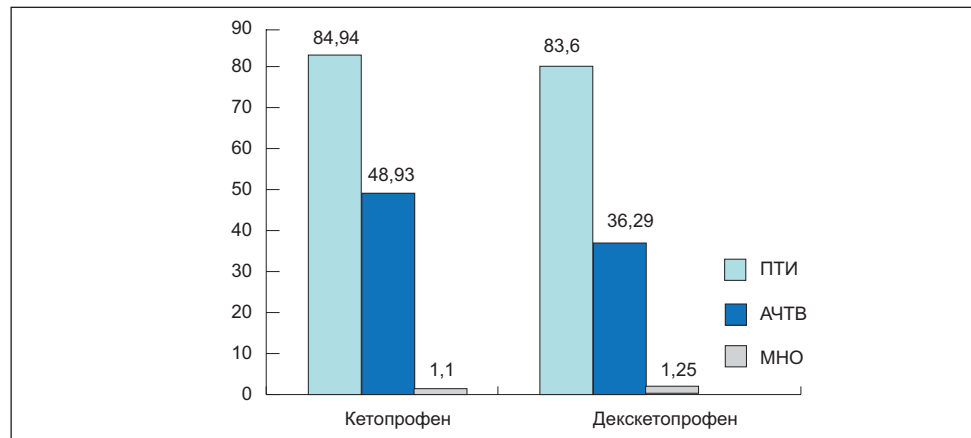


Рис. 6. Показатели системы коагуляции в первые сутки после операции

при отсутствии взаимодействия с антикоагулянтами различных групп. Изомерные формы НПВП по эффективности обезболивания не уступают рацемическим препаратам и позволяют вдвое сократить длительность аналгезии с оптимальным соотношением польза/риск.

На сегодняшний день ВОГ является серьезной проблемой. Использование таких

современных стратегий предотвращения данного состояния, как рационализация опиатной терапии (комбинации, разные классы), использование антагонистов NMDA-рецепторов, габапентиноидов, α_2 -агонистов, регионарных техник и современных классов НПВП позволит повысить эффективность обезболивания в различных клинических ситуациях.

37