

Мультимодальная анальгезия: полипрагмазия в обезболивании или рациональное применение нестероидных противовоспалительных средств для предотвращения хронизации боли

Multimodal Analgesia: Polypharmacy in Pain Relief or Rational Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Prevent Pain Chronicity

Федір Гладких¹
Fedir Hladkykh

¹ Grigoriev Institute for Medical Radiology the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
82, Pushkinska Street, Kharkiv, 61024, Ukraine

DOI: [10.22178/pos.60-5](https://doi.org/10.22178/pos.60-5)

LCC Subject Category:
[RM1-950](#)

Received 28.06.2020
Accepted 20.07.2020
Published online 31.07.2020

Corresponding Author:
fedir.hladkykh@gmail.com

© 2020 The Author. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License



Аннотация. Боль – это психофизиологическая реакция целостного организма на повреждающий фактор. Согласно данным литературы в послеоперационном периоде от выраженного болевого синдрома страдают от 30 до 75 % пациентов, а выраженной боли после высокотравматичных операций присущ высокий риск хронизации. Не смотря на детально изученные механизмы формирования боли идеального анальгетика на сегодняшний день не существует.

Цель работы: оценить целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при мультимодальной анальгезии для предотвращения хронизации боли. Показано, что применении опиоидных анальгетиков может значительно ограничивается развитием ятрогенной гиперальгезии, которая выступает фактором риска формирования хронического послеоперационного болевого синдрома. Решению проблемы эффективного обезбоживания возможно реализацией концепции мультимодальной анальгезии, которая предусматривает одновременное использование двух или более анальгетиков, обладающих различными механизмами действия и оказывающих синергический эффект. Значительная роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли нестероидных противовоспалительных средств – одного из основных компонентов мультимодальной анальгезии. Применение вышеуказанных препаратов средств в составе мультимодального обезбоживания позволяет снизить риск их длительного использования, за счёт эффективной анальгезии и предупреждения хронизации болевого синдрома. Тем самым снижается риск развития побочных эффектов нестероидных антифлогистиков.

Ключевые слова: мультимодальная анальгезия; нестероидные противовоспалительные средства; боль; полипрагмазия; адьювантные анальгетики.

Abstract. Pain is the psychophysiological reaction of an entire organism to a damaging factor. According to the literature, 30.0–75.0 % of patients suffer from severe pain in the postoperative period. The greatest risk of chronicity is severe pain after highly traumatic operations and in cases where there is a neuropathic component of acute pain.

The purpose of the work is to evaluate the feasibility of using non-steroidal anti-inflammatory drugs with multimodal analgesia to prevent pain chronicity. Despite the detailed mechanisms of pain formation, to date, there is no ideal analgesic or method for the treatment of acute postoperative pain of high intensity. The most significant complication in the use of opioid analgesics is iatrogenic hyperalgesia, which leads to an increase in the intensity of acute postoperative pain, which is also a risk factor for the formation of chronic postoperative pain. It is possible to get closer to solving the

problem of adequate postoperative analgesia only by implementing the concept of multimodal analgesia in the clinic, which involves the simultaneous use of two or more analgesics that have different mechanisms of action and have a synergistic effect. The use of the non-steroidal anti-inflammatory drugs as part of multimodal analgesia reduces the risk of their long-term use, due to effective analgesia and prevention of chronic pain syndrome.

Keywords: multimodal analgesia; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pain; polypharmacy; adjuvant analgesics.

ВВЕДЕНИЕ

Боль – это психофизиологическая реакция целостного организма на повреждающий фактор. По временному фактору выделяют острую и хроническую боли. Острая боль является сенсорной реакцией, основывающейся на эмоциях, моторных, гуморальных и гемодинамических проявлениях нарушения гомеостаза [1, 2]. Острая боль выступает защитным механизмом на действие повреждающего фактора.

При воздействии фактора, вызывающего боль продолжительнее, чем период нормального заживления (3 мес.) происходит формирование хронической боли, обусловленное вовлечением интегративных неспецифических моноаминергических систем центральной нервной системы (норадреналиновая, серотониновая, дофаминовая) [3].

Среди лидирующих видов боли выделяют скелетно-мышечную и послеоперационную [4]. Выступают мощным триггером хирургического стресс-ответа, опосредовано нейрогуморальными, эндокринными, иммунными, гемостатическими и метаболическими механизмами, боль в значительной мере определяет результаты хирургического лечения [5].

Цель работы – оценить целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при мультимодальной анальгезии для предотвращения хронизации боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск открытых литературных источников проведен по ключевым словам «нестероидные противовоспалительные препараты», «боль», «мультимодальная анальгезия» и их сочетаниям в электронных базах данных www.pubmed.com, www.medline, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/, www.elibrary.ru и www.scholar.google.com.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным литературных источников, гиперактивация нейрогуморальной и симпатической нервной системы, вследствие оперативного вмешательства, приводит к повышению в крови содержания катехоламинов (адреналин, норадреналин) [5]. Кроме того из операционной раны в кровь поступают прокоагулянты, что приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов и ацидозу, чем способствуют развитию гиперкоагуляции. В тоже время повышенная концентрация катехоламинов, кортизола, адренкортикотропного гормона, глюкагона и альдостерона за счёт их прямого контринсулярного эффекта приводит к развитию гипергликемии. Гиподинамия и послеоперационное расстройство аппетита приводят к отрицательному азотистому балансу в катаболическом периоде. Особого внимания в данной ситуации требуют коморбидные пациенты, в частности с сахарным диабетом, поскольку стойкая гипергликемия, повышение содержания кетоновых тел, лактата и свободных жирных кислот, могут привести к его декомпенсации [5].

Длительная циркуляция в крови фактор некроза опухоли (*tumor necrosis factor – TNF*) α и провоспалительных цитокинов (интерлейкины (*interleukin – IL*) 1α , 1β , 6 , 8 , приводит к снижению показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также формированию синдрома гиперкоагуляции. В своё время $IL-1\alpha$ непосредственно влияет на формирование болевого импульса путём активации циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, а брадикинин, в свою очередь, способствует образованию $TNF\alpha$, $IL-6$, $IL-1\beta$ в поврежденных тканях [5].

В тоже время циклооксигеназа (ЦОГ) второго типа (ЦОГ-2) усиливает выработку простагландинов (Pg), которые активируются под действием аденозинтрифосфата (АТФ) и по-

вышают чувствительность периферических ноцицепторов, обуславливая этим болевые ощущения. В результате вышеизложенных процессов формируется реакция гиперчувствительности к болевому раздражителю, обуславливающая защитную функцию боли [6, 7].

Согласно данным литературы в послеоперационном периоде от выраженного болевого синдрома страдают от 30 до 75 % пациентов, а выраженной боли после высокотравматичных операций присущ высокий риск хронизации [8]. В число оперативных вмешательств с наибольшим уровнем послеоперационной боли отнесено аппендэктомия, лапароскопическую холецистэктомию, геморроидэктомию и тонзилэктомию, поскольку после указанных операций пациенты поступают сразу в хирургический стационар, где и получают обезболивание, в то время как оперативные вмешательства с лапаротомическим доступом сопровождаются более низкой оценкой боли, поскольку пациентам выполняется эпидуральная анальгезия в отделении реанимации [8, 9].

Доказано, что применение в послеоперационном периоде классических анестетиков и опиоидов не всегда обеспечивает достаточный уровень анестезиологической защиты пациентов, нуждающихся в предоставлении перевозбужденной ноцицептивной системы [10].

Как известно, при снижении активности антиноцицептивной системы и отсутствии адекватной медицинской помощи (сохранение патологической активности генератора боли) длительная ноцицептивная импульсация вызывает периферическую и центральную сенситизацию, приводящую к хронизации боли [10, 11]. Вследствие этого развивается хронический послеоперационный болевой синдром, который рассматривается как самостоятельное заболевание, требующее специального лечения [8, 12]. Стоит отметить, что он не несёт никакой защитной функции, а, напротив, приводит к дезадаптации, искажает восприятие болевых и неболевых импульсов и сопровождается нарушениями функций центральной нервной системы [3].

Как известно, выраженной боли после высокотравматичных операций, особенно при наличии нейропатического компонента, имеет наибольший риск хронизации. По данным [8]

хронический послеоперационный болевой синдром через 6–12 мес. после торакотомии формируется в 39,0–57,0 % случаев, после абдоминальных операций – в 17,0–31,0 %, а после ортопедических вмешательств – в 19,0–22,0 % [8, 13, 14].

На сегодняшний день доказано, что коррекцию послеоперационного болевого синдрома нецелесообразно выполнять, руководствуясь принципом «болит – пора обезболить». Данная задача требует более широкого решения: как защитить пациента от боли при хирургическом вмешательстве. Разумеется, эта защита должна начинаться не в послеоперационном периоде, а ещё до начала оперативного вмешательства, чтобы предотвратить развитие последующей болевой гиперчувствительности [15].

Выполнение превентивной предоперационной анальгезии, способствует процессам центральной десенситизации и тем самым способно снижать потребление анальгетиков в раннем периоде после хирургического вмешательства. Предупреждающая анальгезия должна выполняться «до хирургического разреза», и направлена на ослабление физиологических последствий ноцицепции. Как правило, с этой целью используют адъювантные анальгетики, седативные препараты, а также регионарную анальгезию.

Адъювантные анальгетики – это лекарственные средства, применяемые в лечении боли, однако не имеющие прямого назначения в обезболивании [2]. К примеру, в виде антигиперальгизирующих лекарственных средств при высокой вероятности формирования нейропатической боли, которая является результатом патологического процесса в соматосенсорной системе или повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне, могут использоваться противосудорожные препараты, являющиеся структурными аналогами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – прегабалин и габапентин [16, 17].

Как известно, гиперчувствительность к боли может проявляться двумя клиническими вариантами – аллодиния (снижение порога боли, в результате чего нормальный, неболевой стимул приводит к возникновению болевых ощущений) и гипералгезия (снижение порогов болевой чувствительности вне зоны генератора боли). Кроме того выделяют пер-

вичную и вторичную гипералгезию. Первичная гипералгезия развивается строго в области поврежденных тканей, вторичная локализуется шире зоны повреждения, захватывая здоровые ткани. В основе первичной гипералгезии лежит феномен периферической сенситизации, вторичная гипералгезия развивается вследствие включения механизмов центральной сенситизации [6].

В свою очередь, периферическая сенситизация является ответом периферических окончаний нервов на воздействие медиаторов воспаления [6, 18, 19]. Данные изменения индуцируются субстанцией P, нейрокинином A, кальцитонин-ген-родственным пептидом (*calcitonin gene-related peptide – CGRP*), которые вызывают вазодилатацию и увеличивают проницаемость сосудистой стенки для плазменных альбуминов [5]. Локальное повышение концентрации цитокинов, P_g E₂, гистамина, брадикинина, серотонина, ионов калия, кальция, продуктов ЦОГ- и липоксигеназного- путей метаболизма арахидоновой кислоты формируют очаг воспаления и зону первичной гипералгезии [5, 20].

Центральная сенситизация приводит к первичной гипералгезии и аллодинии, что способствует формированию зон вторичной гипералгезии, которые могут локализоваться значительно шире зон первичного поражения. Кроме того формируется холодовая и механическая гипералгезия, которые обусловлены пролиферацией терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Также отмечается феномен сенсорного последействия – сохранение болезненных ощущений после прекращения стимула [6, 18, 19].

Важно, что центральная и периферическая виды сенситизации являются обратимыми, а их выраженность и продолжительность при физиологической боли напрямую зависят от продолжительности и характера повреждения тканей [6, 18, 19].

Ведущим механизмом развития аллодинии является нарушение ГАМК-опосредованного и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга с одновременным усилением N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептор-опосредованного возбуждения. Известно, что ГАМК регулирует болевую чувствительность, подавляя эмоционально-поведенческие реакции на боль – подавляет формирование ло-

кализованной или плохо локализованной боли, предотвращая, таким образом, гипералгезию и аллодинию [21]. Поэтому препараты, усиливающие ГАМК-ергическое торможение и подавляющие активность NMDA-рецепторов (кетамин), характеризуются высокой эффективностью в купировании аллодинии.

Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации за счет усиления ноцицептивного афферентного потока. Это обуславливает эффективность применения местных анестетиков, которые посредством торможения эктопических разрядов предупреждают развитие гипералгезии [10, 11].

Не смотря на детально изученные механизмы формирования боли на сегодняшний день не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли высокой интенсивности [22]. Безусловно, послеоперационная анальгезия опиоидами, проводимая по методике контролируемого пациентом внутривенного болюсного введения морфина характеризуется высокой эффективностью, однако проблема использования наркотических анальгетиков заключается в том, что эффективная анальгетическая доза близка к той, которая вызывает осложнения [22]. В последние 15–20 лет накопилось достаточно данных, свидетельствующих о повышении частоты послеоперационных осложнений и даже повышении летальности [23].

Кроме общеизвестных побочных эффектов наркотически анальгетиков (угнетение дыхания, моторики желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота), в последнее десятилетие установлены и другие отрицательные эффекты опиоидной анальгезии. Наиболее значимым осложнением выступает опиоид-индуцированная послеоперационная гипералгезия, приводящая к повышению интенсивности острой послеоперационной боли, что является и фактором риска формирования хронического послеоперационного болевого синдрома. Опиоидные анальгетики способны первоначально активировать антиноцицептивную систему, а в последующем вызывать активацию проноцицептивной системы [23]. Кроме того доказано, что даже кратковременное интраоперационное введение опиоидных анальгетиков короткого дей-

ствия может привести к формированию острой ятрогенной толерантности к опиоидам, проявлением которой будет снижение анальгетического эффекта и повышение потребности в опиоидах [23]. Стоит отметить, что выраженность опиоид-индуцированной гипералгезии присущ дозозависимый характер.

Не менее важным осложнением является опиоид-индуцированная послеоперационная иммуносупрессия. В последнее время было доказано повышение риска метастазирования и рецидивов злокачественных новообразований на фоне послеоперационного обезболивания опиоидами. Также следует отметить, что опиоиды способны снижать эффективность местных анестетиков [23, 24].

Наиболее важным обстоятельством, помимо всего вышесказанного касательно опиоидных анальгетиков, является все более широкое внедрение в хирургическую практику принципов ускоренной послеоперационной реабилитации пациентов (*fast-track surgery*). Принципы ускоренного послеоперационного восстановления пациентов стали возможными за счёт применения малоинвазивных методик хирургического лечения, применения методик кратковременного анестезиологического обеспечения и главное – снижение частоты осложнений раннего послеоперационного периода.

На сегодняшний день решение проблемы соотношения эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания возможно реализацией концепции мультимодальной анальгезии, которая предусматривает одновременное использование двух или более анальгетиков, обладающих различными механизмами действия и оказывающих синергический эффект [22].

В тоже время применение принципов мультимодальной анальгезии позволит предупредить необоснованное назначение или самостоятельное применение (в случае изнуряющей хронической боли при неэффективном купировании болевого синдрома в стационаре) большего количества (более пяти) препаратов для лечения боли, что определяет полипрагмазию. Следствием полипрагмазии вытупает повышение риска лекарственных взаимодействий, развития нежелательных побочных эффектов, а также повышение затрат на лечение и снижение комплаенса больных [25].

Полипрагмазия тесно связана с проблемой взаимодействия лекарственных препаратов, которые часто вызывают развитие побочных эффектов. Однако в некоторых ситуациях взаимодействие их может быть клинически выгодным. Назначение двух препаратов вызывает взаимодействия у 6,0 % пациентов, применение пяти препаратов повышает их частоту до 50,0 %, тогда как при использовании 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает почти 100,0 % [26]. Кроме того стоит отметить возрастные особенности фармакокинетики. Так риск развития побочных реакций у больных пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых, а при применении трёх лекарственных препаратов и более – в 10 раз. Указанные побочные эффекты не всегда принимаются во внимание, поскольку расцениваются как проявление полиморбидности, что влечёт за собой назначение ещё большего количества препаратов, таким образом, замыкая «порочный круг» [26].

Нередко пациенты пожилого возраста и во все без назначения применяют препараты группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для купирования суставной боли, вызванной, в частности, остеоартритом или остеоартрозом. Данный факт требует особого внимания при принятии решения о тактике анальгетической терапии у данной группы пациентов.

Впервые концепция мультимодальной анальгезии была предложена в 1993 г. профессором *H. Kehlet*, опубликовавшим в соавторстве с *J. B. Dahl* в журнале *Anesthesia & Analgesia* статью «Значение «мультимодальной» или «сбалансированной анальгезии» в лечении послеоперационной боли» [23, 27].

Клинические исследования последних десятилетий в предотвращении хронизации болевого синдрома направлены на профилактическую защиту от боли с использованием принципа мультимодальной анальгезии, которая позволяет обеспечить адекватное обезболивание при минимальном количестве побочных эффектов, присущих режиму опиоидной монотерапии [10, 28]. Целью её применения является повышение качества обезболивания и ограничение использования наркотических анальгетиков.

Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а сле-

довательно, и в формировании хронической боли является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли НПВС – одного из основных компонентов мультимодальной анальгезии [22].

На сегодняшний день фармакокинетика и фармакодинамика НПВС хорошо изучены. Ещё в 1971 г. J. Vane определил, что снижение синтеза противовоспалительных P_g, связанного с ингибированием ЦОГ при использовании НПВС [29]. Это легло в основу понимания механизмов действия НПВС.

На сегодняшний день изучены три изоформы ЦОГ, сходных по структуре, но выполняющих разные функции и включающиеся в разные фазы воспаления. Так, ЦОГ-1 находится почти во всех здоровых тканях, участвует в синтезе физиологических P_g, образующихся в организме в физиологических условиях и регулирующих работу органов. ЦОГ-1 играет важную роль в инициации процесса воспаления. ЦОГ-2 появляется в очаге воспаления спустя 72 ч после повреждения мембран клеток. Именно она отвечает за синтез провоспалительных P_g и регулирует развитие гиперемии, боли, отека, иммунного ответа. ЦОГ-3 находится в гипоталамусе и отвечает за синтез P_g в центральной нервной системе, отвечающих за проведение болевых импульсов и развитие лихорадки, но не принимающих участия в воспалении [29, 30, 31].

Как известно все НПВС подавляют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, однако уровень этого подавления различается и может быть направлен в большей степени на один из изоферментов ЦОГ. Стоит отметить, что, чем выше уровень ингибирования ЦОГ-1, тем больше возможность возникновения нежелательных побочных эффектов [29, 31, 32].

В соответствии с вышесказанным все НПВС могут быть распределены на группы, исходя из точки их приложения: высокоселективные ингибиторам ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота), неселективные (ибупрофен, диклофенак натрия, индометацин и др.), в большей мере блокирующие ЦОГ-1, чем нарушают образование P_g в тканях. Это объясняет их основные побочные эффекты – язвенно-эрозивное действие практически на все отделы желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, гепатотоксичность и др. Третья группа – селективные к ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид и др.) и четвёртая группа – высокоселектив-

ные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, эторикоксиб и др.). Однако, стоит отметить, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 способны повышать частоту кардиоваскулярных осложнений, таких как тромбоз [32].

Классическая схема фармакотерапии послеоперационной боли предусматривает три основных компонента – опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики (НПВС + парацетамол) и методы регионарной анальгезии. Использование местного анестетика, НПВС и опиоидов приводит к облегчению боли с уровнем доказательности 1А.

Чаще всего используются преимущественные ингибиторы ЦОГ-1 – кетопрофен (0,05–0,1 г), декскетопрофен (0,025–0,050 г) или кеторолак (0,03 г). Ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 лорноксикам применяют в дозировке (0,008–0,016 г).

Так, в работе [33] показано, что передоперационное введение декскетопрофена (0,05 г) снижало выраженность послеоперационной боли по визуально-аналоговой шкале до 24 ч. Также показано, что высшеуказанный препарат в аналогичной дозировке, введённый за 30 мин до лапараскопической холецистэктомии улучшал качество послеоперационного обезболивания и давал опиоидсберегающий эффект [8, 33, 34].

Из числа НПВС, подавляющих активность как ЦОГ-1 так и ЦОГ-2 чаще всего применяются диклофенак натрия, кеторолак и кетопрофен, которые имеют как парентеральные, так и таблетированные формы выпуска [8]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 из группы (мелоксикам, лорноксикам, нимесулид, целекоксиб, парекоксиб и др.) также находят свое применение в послеоперационном обезболивании. Парекоксиб – единственный препарат подгруппы коксибов, который имеет форму для парентерального введения (0,01–0,04 г). Анализ ряда плацебо-контролируемых испытаний показал эффективность парекоксиба, а выявленные побочные эффекты, были переходящими и отмечались реже, чем при использовании неселективных ингибиторов ЦОГ. Так, почечная дисфункция отмечалась у 1 % пациентов, сердечно-сосудистые осложнения – у 0,3 %, анафилактические реакции – у 2,5 %, артериальная гипотензия – у 0,6 % [8, 35]. Кроме того, оба препарата способны уменьшать послеоперационную боль и сни-

жать потребление наркотических анальгетиков [8, 36].

Сравнение эффективности лорноксикама (0,016 г/день), кеторолака (0,09 г/день) и кетопрофена (0,2 г/день) после онкологических операций показало, что лорноксикам снижал потребность в наркотических анальгетиках в 2 раза, в то время как неселективные НПВС (кеторолак, кетопрофен) – лишь на 30,0 %, без развития серьёзных побочных реакций [8]. В другом исследовании было показано, что эффективность лорноксикама (0,008 г) и трамадола (0,001 г/кг) в купировании болевого синдрома после тиреоидэктомии были сопоставимы, а побочные эффекты, такие как тошнота и рвота, встречались чаще при использовании трамадола [8, 37].

Широко используется в клинике анальгетическая эффективность разовых доз ацетаминофена (0,325–1,0 г). Возможности применения ацетаминофена в качестве анальгетика в послеоперационном периоде значительно расширились с внедрением в клиническую практику лекарственной формы для внутривенной инфузии (1,0 г). Внутривенное применено комбинации ацетаминофена и НПВС используется, как правило, в качестве базисного компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии в разных областях хирургии [8].

Следует отметить, что рациональное применение НПВС в составе мультимодальной анальгезии позволит сократить частоту их применения на амбулаторном этапе, что весьма важно для пациента, поскольку использование нестероидных антифлогистиков практически в 100,0 % случаев приводит к развитию острого гастрита в течение недели, а у 50,0–75,0 % пациентов, принимающих НПВС более трех месяцев встречаются геморрагии, эрозии и язвы слизистой оболочки желудка. Наиболее частым клиническим симптомом со стороны ЖКТ после одного месяца применения НПВС являются метеоризм и тяжесть в эпигастрии (37,4 %), симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (37,3 %), боль в эпигастральной области (35,1%), тошнота (28,1%), нарушение стула (запор – 31,7 %, диарея – 11,8 %). Кроме того, в 40,0 – 45,0 % случаев развитие НПВС-гастропатии мало- или бессимптомно, что представляет ещё большую опасность для пациентов [31, 32].

Особое место в мультимодальной анальгезии отведено антидепрессантам. Доказано, что указанные препараты способны потенцировать действие НПВС за счёт модуляции эндогенных опиатных пептидов и пролонгации синаптической активности норадреналина и серотонина. Кроме того антидепрессанты способны купировать тревогу, страх и психо-вегетативные компоненты болевого синдрома. Для лечения болевых в клинической практике чаще всего применяются неселективные и селективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов. К числу неселективных отнесены 3-циклические (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.) и 4-циклические антидепрессанты (миансерин, мапротилин и др.) [10, 38]. Отдельным подклассом антидепрессантов выступают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, венфлаксин, сертралин, пароксетин и др.) Они обладают минимальными антихолинэргической и α -адренэргической блокирующей активностью, а потому хорошо переносятся пациентами [10]. Пароксетин – наиболее мощный ингибитор обратного захвата серотонина и один из самых селективных в этом отношении препаратов, что определяет выраженность его тимоаналептического эффекта В то же время пароксетин практически не влияет на обратный захват норадреналина и дофамина, однако все же обладает слабым сродством к различным типам постсинаптических рецепторов (адрено-, серотонин-, гистамин, ГАМК-эргическим и опиатным рецепторам) [39].

Анальгетический эффект антиконвульсантов (карбамазепин, дифенин и др.) достигается за счёт снижения периферической и центральной сенситизации, что обусловлено блокадой потенциалзависимых натриевых каналов. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической полиневропатией, фантомно-болевым синдромом. В клинической практике для лечения болевых синдромов используются антиконвульсанты трех классов: блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин); препараты, усиливающие ГАМК-эргическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, прегабалин) и препараты, блокирующие выделение возбуждающих

аминокислот (ламотриджин). Однако у препаратов данной группы есть существенные ограничения – они используются методом титрования и являются рецептурными формами.

Миорелаксанты центрального действия за счёт способности блокировать натриевые каналы доказали свою эффективность в купировании мышечно-тонических синдромов, чем и обоснована их эффективность в лечении болевых синдромов, поскольку повышает активность двигательных нейронов спинного мозга приводит к мышечному спазму, который, в свою очередь, играет значительную роль в поддержании и хронизации боли [40].

Миорелаксант толперизон способен подавлять ноцицептивные рефлексы на уровне спинного мозга и нормализовать гиперимпульсацию в ретикулярной формации. При этом подавление моносинаптической передачи в спинном мозге связано не только с торможением натриевых каналов (лидокаиноподобный эффект), но и со снижением высвобождения нейромедиаторов из центральных участков афферентных волокон [10].

ВЫВОДЫ

1. Использование методов мультимодальной анальгезии позволяет эффективно купировать боль непосредственно после хирургического вмешательства и значительно снижает потребление опиоидных анальгетиков, чем обуславливает реализацию принципов ускоренной послеоперационной реабилитации пациентов.

2. Концепция мультимодальной анальгезии позволяют предупредить полипрагмазию и тем самым снизить риск нежелательных лекарственных взаимодействий и развития побочных эффектов, особенно у коморбинных пациентов.

3. Применение НПВС в составе мультимодального обезболивания позволяет снизить риск их длительного использования, за счёт эффективной анальгезии и предупреждения хронизации болевого синдрома. Тем самым снижается риск развития побочных эффектов НПВС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Nevzorova, D. V., & Abuzarova, G. R. (2017). *Klinicheskie rekomendatsii: khronicheskij bolevoj sindrom u vzroslykh patsientov, nuzhdayushchikhsya v palliativnoj meditsinskoj pomoshchi* [Clinical recommendations: chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care]. *Therapy*, 2(12), 69–75 (in Russian)
[Невзорова, Д. В., & Абузарова, Г. Р. (2017). Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. *Терапия*, 2(12), 69–75].
2. Ministry of Health of the Russian Federation. (2016). *Khronicheskij bolevoj sindrom u vzroslykh patsientov, nuzhdayushchikhsya v palliativnoj meditsinskoj pomoshchi. Klinicheskie rekomendatsii* [Chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care. Clinical guidelines]. Retrieved from <https://bit.ly/2DitOVY> (in Russian)
[Министерство здравоохранения Российской Федерации. (2016). *Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации*. URL: <https://bit.ly/2DitOVY>].
3. Zhivolupov, S. A., Litvinenko, I. V., Samartsev, I. N., Rashidov, N. A., Kravchuk, A. Y., & Barinov, A. N. (2020). Drug therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 12(1), 105–111. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-105-111
4. Ushkalova, E. A., Zyryanov, S. K., & Zatolochina, K. E. (2020). The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 12(1), 100–104. doi: 10.14412/2074-2711-2020-100-104

5. Vandanov, B. K., Shizmetov, A. N., & Lebedev, N. N. (2017). Ketorolak v skheme mul'timodal'nogo obezbolivaniya [Ketorolac in the multimodal anesthesia regimen]. *Ambulatory Surgery*, 1–2, 65–66 (in Russian)
[Ванданов, Б. К., Шизметов, А. Н., Лебедев, Н. Н. (2017). Кеторолак в схеме мультимодального обезболивания. *Амбулаторная Хирургия*, 1–2, 65–66].
6. Davydov, O. S. (2016). The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 8(2), 10–16. doi: [10.14412/2074-2711-2016-2-10-16](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16)
7. Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895–926. doi: [10.1016/j.jpain.2009.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012)
8. Volchkov, V. A., Kovalev, S. V., & Kubynin, A. N. (2018). Contemporary aspects of postoperative analgesia (review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 13(3), 245–270. doi: [10.21638/11701/spbu11.2018.303](https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303)
9. Fletcher, D., Stamer, U. M., Pogatzki-Zahn, E., Zaslansky, R., Tanase, N. V., Perruchoud, C., ... Meissner, W. (2015). Chronic postsurgical pain in Europe. *European Journal of Anaesthesiology*, 32(10), 725–734. doi: [10.1097/eja.0000000000000319](https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000319)
10. Sharipova, V. Kh. (2015). Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie adekvatnosti mul'timodal'noj anal'gezii v perioperatsionnom periode pri dlitel'nykh travmatichnykh operativnykh vmeshatel'stvakh [Clinical-pathogenetic reasoning of multimodal analgesia adequacy in peryoperative period in long-termed traumatic abdominal operative interventions]. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 8(4), 42–49 (in Russian)
[Шарипова, В. Х. (2015). Клинико-патогенетическое обоснование адекватности мультимодальной анальгезии в периоперационном периоде при длительных травматических оперативных вмешательствах. *Вестник современной клинической медицины*, 8(4), 42–49].
11. Danilov, A. B. (2016). *Upravlenie bol'yu. Biopsikhosotsial'nyi podkhod* [Pain management. Biopsychosocial approach]. Moscow: АММ-press (in Russian)
[Данилов, А. Б. (2016). *Управление болью. Биопсихосоциальный подход*. Москва: АММ-пресс].
12. Halikova, E. Yu. (2014). Nejpaticheskaya bol' kak komponent ostroj i khronicheskoy postoperatsionnoj i posttravmaticheskoy boli: ot diagnostiki k ratsional'noj farmakoterapii [Neuropathic pain as a component of acute and chronic postoperative and post-traumatic pain: from diagnosis to rational pharmacotherapy]. *Russian Medical Journal*, 38–42 (in Russian)
[Халикова, Е. Ю. (2014). Нейропатическая боль как компонент острой и хронической постоперационной и посттравматической боли: от диагностики к рациональной фармакотерапии. *Российский медицинский журнал*, 38–42].
13. Kampe, S., Geismann, B., Weinreich, G., Stamatis, G., Ebmeyer, U., & Gerbershagen, H. J. (2016). The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy – A Prospective Cohort Study. *Pain Medicine*, pnw230. doi: [10.1093/pm/pnw230](https://doi.org/10.1093/pm/pnw230)
14. Correll, D. (2017). Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Research*, 6, 1054. doi: [10.12688/f1000research.11101.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.11101.1)
15. Avakov, V. E., Sayipov, R. M., Isomov, T. M., & Bozorov, G. M. (2016). Paratsetamol (influgan) v posleoperatsionnoi analgezii [Paracetamol (Influgan) in postoperative analgesia]. *Travma*, 17(1), 28–32 (in Russian)
[Аваков, В. Е., Сайипов, Р. М., Исомов, Т. М., & Бозоров, Г. М. (2016). Парацетамол (инфлуган) в послеоперационной анальгезии. *Травма*, 17(1), 28–32].
16. Medvedeva, L. A., Zagorul'ko, O. I., & Belov, Yu. V. (2017). Khronicheskaya posleoperatsionnaya bol': sovremennoe sostoyanie problemy i etapy profilaktiki [Chronic post-operative pain: current

- state of evidence and prevention]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 62(4), 305–309 (in Russian)
[Медведева, Л. А., Загорулько, О. И., & Белов, Ю. В. (2017). Хроническая послеоперационная боль: современное состояние проблемы и этапы профилактики. *Анестезиология и реаниматология*, 62(4), 305–309].
17. Kalashnik, L. (2015). *Sravnitel'naya kharakteristika gabapentina i pregabalina* [Comparative characteristics of gabapentin and pregabalin]. *Neuro News*, 2(76), 12–14 (in Russian)
[Калашник, Л. (2016). Сравнительная характеристика габапентина и прегабалина. *НейроNews*. 2(76), 12–14].
18. Kukushkin, M. L., Podchufarova, E. V., & Yakhno, N. N. (2011). *Fiziologiya i patofiziologiya boli* [Physiology and pathophysiology of pain]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN (in Russian)
[Кукушкин, М. Л., Подчуфарова, Е. В., & Яхно, Н. Н. (2011). *Физиология и патофизиология боли*. Москва: Издательство РАМН].
19. Dmytriiev, D., Prudius, P., Zaletskaya, O., Lisak, Y., Rudnitsky, Y., & Korenchuk, N. (2019). Neuropathic pain: mechanisms of development, principles of diagnostics and treatment. *Pain Medicine*, 4(2), 4–32. doi: [10.31636/pmjua.v4i2.1](https://doi.org/10.31636/pmjua.v4i2.1)
20. De Leo, J. A., Tawfik, V. L., & LaCroix-Fralish, M. L. (2006). The tetrapartite synapse: Path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain*, 122(1), 17–21. doi: [10.1016/j.pain.2006.02.034](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.034)
21. Ovsyannikov, V. G., Boychenko, A. E., Alekseev, V. V., Kapliev, A. V., Alekseeva, N. S., Kotieva, I. M., & SHumarin, A. E. (2014). *Antinotsitseptivnaia sistema* [Antinociceptive system]. *Meditsinskii vestnik IUGa Rossii*, 3, 46–54 (in Russian)
[Овсянников, В. Г., Бойченко, А. Е., Алексеев, В. В., Каплиев, А. В., Алексеева, Н. С., Котиева, И. М., & Шумарин, А. Е. (2014). Антиноцицептивная система. *Медицинский вестник Юга России*, 3, 46–54].
22. Verlan, N. V. (2016). *Vozmozhnosti optimizatsii posleoperatsionnoj anal'gezii* [Possibilities for optimizing postoperative analgesia]. *Ambulatory Surgery*, 1–2, 61–62 (in Russian)
[Верлан, Н. В. (2016). Возможности оптимизации послеоперационной анальгезии. *Амбулаторная хирургия*, 1–2, 61–62].
23. Ovechkin, A. M., Sokologorskiy, S. V., & Politov, M. E. (2019). Opioid-Free Anaesthesia and Analgesia – Tribute to Fashion or the Imperative of Time? *Novosti Khirurgii*, 27(6), 700–715. doi: [10.18484/2305-0047.2019.6.700](https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.6.700)
24. Ahmadi, K., Masoumi, B., Mehrpour, O., Hashemian, A., Omraninava, A., Kakhki, A., & Sharifi, M. (2014). Effectiveness of local anesthesia with lidocaine in chronic opium abusers. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 7(4), 301. doi: [10.4103/0974-2700.142765](https://doi.org/10.4103/0974-2700.142765)
25. Klyuchnikov, S. O. (2014). *Polipragmaziya: puti resheniya problemy* [Polypharmacy: response]. *Children Infections*, 4, 36–41 (in Russian)
[Ключников, С. О. (2014). Полипрагмазия: пути решения проблемы. *Детские инфекции*, 4, 36–41].
26. Tareev, E. (2014). *Opasnaya nagruzka: polipragmaziya* [Dangerous load: polypharmacy]. *Pharmacist Practic*, 2, 2–29 (in Russian)
[Тареев, Е. (2014). Опасная нагрузка: полипрагмазия. *Фармацевт Практик*, 2, 2–29].
27. Kehlet, H., & Dahl, J. B. (1993). The Value of “Multimodal” or “Balanced Analgesia” in Postoperative Pain Treatment. *Anesthesia & Analgesia*, 77(5), 1048–1056. doi: [10.1213/00000539-199311000-00030](https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00030)
28. Amirdzhanova, V. N. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a difficult choice of anesthesia during joint surgery. *Rheumatology Science and Practice*, 55(5), 555–559. doi: [10.14412/1995-4484-2017-555-559](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-555-559)
29. Sokologorsky, S. V. (2015). *Deksketoprofen – instrument perioperatsionnogo obezbolivaniya* [Dexketoprophenum as a tool for perioperative analgesia]. *Gynecology*, 16(5), 16–22 (in Russian)

- [Сокологорский, С. В. (2015). Декскетопрофен – инструмент периоперационного обезболивания. *Гинекология*, 16(5), 16–22].
30. N. d. (2019). *Svyaz mezhdru selektivnostyu NPVP i ih effektivnostyu. Perspektivy dlitel'nogo lecheniya* [The relationship between the selectivity of NSAIDs and their effectiveness. Prospects for Long-Term Treatment]. *Ukrainian Medical Chronicle*, 2(130/1), 40–41 (in Russian)
[N. d. (2019). Связь между селективностью НПВП и их эффективностью. Перспективы длительного лечения. *Український медичний часопис*, 2(130/1), 40–41].
31. Hladkykh, F. V. (2017). Preventive and therapeutic strategies of pharmaco-correction gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 15(4), 14–23. doi: 10.17816/rcf15414-23
32. Hladkykh, F. V., Stepaniuk, N. H. (2014). *Suchasni shliakhy poslablennia ultserohennosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv: dosiahnennia, nevyrisheni pytannia ta shliakhy optymizatsii* [New approaches to reduce ulcerogenity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize]. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 2, 82–86 (in Ukrainian)
[Гладких, Ф. В., Степанюк, Н. Г. (2014). Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, не вирішені питання та шляхи оптимізації. *Запорозький медичний журнал*, 2, 82–86].
33. Gelir, I. K. (2016). Preventive effect of dexketoprofen on postoperative pain. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. doi: 10.5505/agri.2015.08379
34. Anil, A., Kaya, F. N., Yavaşcaoğlu, B., Mercanoğlu Efe, E., Türker, G., & Demirci, A. (2016). Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*, 32, 127–133. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.02.020
35. Schug, S., Parsons, B., Li, C., & Xia, F. (2017). The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data. *Journal of Pain Research*, 10, 2451–2459. doi: 10.2147/jpr.s136052
36. Dugieva, M. Z., Sviridov, S. V., Sleptsov, N. I., & Morozova, K. V. (2012). *Kontroliruemaya anal'geziya v rannem posleoperatsionnom periode u patsientok ginekologicheskogo profilya* [Analgeziya supervised by the patient in the early postoperative period at gynecologic patients]. *Surgery News*, 20(3), 94–99 (in Russian)
[Дугиева, М. З., Свиридов, С. В., Слепцов, Н. И., & Морозова, К. В. (2012). Контролируемая анальгезия в раннем послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля. *Новости хирургии*, 20(3), 94–99].
37. Yucel, A. (2016). Is Lornoxicam Better Than Low-Dose Tramadol for Post-thyroidectomy Pain? *Ağrı - The Journal of the Turkish Society of Algology*. doi: 10.5505/agri.2016.94546
38. Holovanova, A., Kyrychek, L., Yermolenko, T., ... Hladkykh, F. (2017). Pharmacotherapeutic Effect of Stress Protectors in the Age Aspect. *Path of Science*, 3(12), 5001–5013. doi: 10.22178/pos.29-6
39. Burchinskij, S. G. (2015). *Selektivnye inhibitory obratnogo zakhvata serotoninina* [Selective serotonin reuptake inhibitors: choice of a neurologist]. *Neuro News*, 2(66), 55–60 (in Russian)
[Бурчинский, С. Г. (2015). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: выбор невролога. *НейроNews*, 2(66), 55–60].
40. Maksimov, M. L. (2014). *Mesto miorelaksantov v lechenii bolevogo sindroma* [Place of muscle relaxants in the treatment of pain]. *Russian Medical Journal*, 7, 514–517 (in Russian)
[Максимов, М. Л. (2014). Место миорелаксантов в лечении болевого синдрома. *Российский медицинский журнал*, 7, 514–517].