

УДК 617.5-001.1/.8-089.5-085.21:355«364»

СТРОГУШ О.М., БІЛІНСЬКИЙ П.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Київська міська клінічна лікарня № 3

МУЛЬТИМОДАЛЬНЕ ЗНЕБОЛЮВАННЯ БОЙОВОЇ ТРАВМИ

Резюме. Надання невідкладної медичної допомоги в умовах бойових дій передбачає й ефективне знеболювання пораненого. Біль, обумовлений бойовою травмою, за патофізіологією є запальним та невропатичним. Гіпералгезія після травми може бути результатом сенситизації нервової системи, зумовленої травмою та хірургічною ноцицепцією (гіпералгезія, індукована ноцицепцією), або наслідком дії анестетиків і анальгетиків, що використовуються для лікування (гіпералгезія, індукована медикаментами). Анальгетики та анестетики, що виступають антагоністами різних рівнів каскаду динорфін-к-рецептор-глутамат/NMDA-рецептор та ЦОГ-системи або посилюють низхідні інгібіторні антиноцицептивні шляхи, мають антигіпералгетичні властивості. До цієї групи препаратів відносять кетамін, бупренорфін, нестероїдні протизапальні засоби, селективні інгібітори ЦОГ-2, парацетамол, α 2-адреноагоністи (клонідин), нефопам, антидепресанти, антагоністи α 2 δ -кальцієвих каналів (габапентин, прегабалін).

Сучасною концепцією лікування болю є мультимодальна аналгезія. Мультимодальна аналгезія — це використання кількох препаратів або методик, що вибірково впливають на різні фізіологічні процеси, які беруть участь у ноцицепції. Комбінація антиноцицептивних і антигіпералгетичних препаратів може забезпечити адитивний або синергічний ефекти в лікуванні болю. Серед методик мультимодальної аналгезії віддають перевагу нейроаксальній блокаді місцевим анестетиком у поєднанні з бупренорфіном, клонідіном, нестероїдними протизапальними засобами, парацетамолом, антагоністами α 2 δ -кальцієвих каналів у режимі «за годинником».

Ключові слова: бойова травма, мультимодальна аналгезія, регіонарні аналгетичні методики.

Зменшення болю є одним із ключових завдань покращення якості життя тих, хто вижив після вогнепального поранення. Опитування поранених у військових конфліктах в Іраку та Афганістані свідчать, що тільки 5 % потерпілих не відчували болю, 6 % перенесли слабкий біль, 14 % — середній і 53 % — сильний біль, 22 % не пам'ятали інтенсивності перенесеного болю [1]. Лікування болю в поранених має таку ж вагу, як і інтраопераційна анестезія. Мета цієї статті — забезпечити базове розуміння патофізіології болю та висвітлити сучасні концепції лікування болю при бойовій травмі.

Надання невідкладної медичної допомоги в умовах бойових дій передбачає й ефективне знеболювання пораненого. Поставлене завдання потребує глибоких знань та навиків з анестезіології та медицини болю у медиків військових підрозділів. Погане лікування болю обумовлює кардіоваскулярні, респіраторні, гастроінтестинальні, ниркові, імунологічні, коагуляційні, нейропсихологічні ефекти, включаючи гнів, тривогу, хронічний біль, депресію, посттравматичний стресовий розлад [2].

Біль визначають як неприємне відчуття й емоційне переживання, пов'язане з наявним або потенційним пошкодженням тканин або ж таке, що описується хворим у термінах такого пошкодження (IASP). Отже, емоційний компонент болю завжди повинен розглядатися.

Індивідуальні риси особистості, що відображають усю повноту поведінки людини й ніколи не спостерігаються безпосередньо, мають основне значення у формуванні клінічної картини психічної реакції на біль. Тип темпераменту обумовлює досить значимі відмінності в стратегії поведінки осіб. Не завжди суб'єктивна оцінка пораненим інтенсивності болю відображає ступінь травми. У рамках відомих типів темпераменту больові порогові більш низькі в холериків та меланхоліків (відчувають біль при незначному пошкодженні) порівняно із сангвініками та флегматиками.

Біль може бути класифікований кількома різними способами. Анатомічна (соматичний або вісцеральний біль) і часова (гострий або хронічний біль) класифікаційні схеми мають певну клінічну користь, але не пропонують відповідну аналгетичну терапію. Біль можна класифікувати як запальний або невропатичний. Ця класифікація більш дієва, і вона може бути основою для стратегії лікування травматичного болю. Запальний біль асоціюється з травмою тканин і запаленням, невропатичний біль асоціюється з травмою нерва або дисфункцією нервової системи. Біль, обумовлений бо-

© Строгуш О.М., Білінський П.І., 2015

© «Травма», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

йовою травмою, за патофізіологією є запальним та невропатичним, хоча запальний тип болю зустрічається значно частіше.

Така класифікація болю має три переваги. По-перше, ця класифікаційна схема базується на розумінні ноцицептивних і антиноцицептивних нервових шляхів. По-друге, вона визнає, що ноцицептивна обробка змінюється або демонструє пластичність у відповідь на пошкодження тканин і запалення. І по-третє, вона становить концептуальну основу для ефективного терапевтичного втручання.

Біль, обумовлений травмою, також доцільно класифікувати як фізіологічний або патологічний. Фізіологічний біль визначається як тип болю, який людина відчуває на регулярній основі. Цей тип болю потребує шкідливого (високопорогового) входу, є дискретним (добре локалізованим) і тимчасовим, виконує захисну функцію. З іншого боку, патологічний біль визначається як тип болю, який людина відчуває після сильної травми. Цей тип болю потребує нешкідливого вводу (низькопорогового), є дифузним і тривалим і не виконує захисної функції, обумовлений формуванням гіпералгезії [3].

Ноцицепція — це послідовний процес. Між пошкодженням й моментом сприйняття болю лежить серія складних електрохімічних перетворень: трансдукція, трансмісія, модуляція та перцепція. Трансдукція — процес, при якому пошкодження трансформується в електричну активність на закінченнях чутливих нервів. Трансмісія — проведення імпульсів по системі чутливих нервів (первинний аферентний нейрон, проєкційний нейрон спинного мозку, нейрони довгастого мозку, моста, середнього мозку, таламуса, гіпоталамуса). Модуляція — процес модифікації ноцицептивної трансмісії під невральними впливами (низхідних антиноцицептивних і проноцицептивних шляхів) на спінальному й супраспінальному рівнях. Перцепція є фінальним процесом, при якому трансдукція, трансмісія й модуляція, взаємодіючи з індивідуальними фізіологічними особливостями особистості (субкортикальними структурами й кортикальними полями), створюють суб'єктивне емоційне відчуття, що сприймається як біль [4].

Зміни нервової системи під час формування болю, що характеризуються як гіперзбудливість ноцицептивних структур (сенситизація), проявляються збільшенням інтенсивності болю — гіпералгезією і, відповідно, патологічним болем. Ненормальна персистенція сенситизації нервової системи після ноцицепції розглядається як основний механізм розвитку хронічного болю. Гіпералгезія після травми може бути результатом сенситизації нервової системи, зумовленої травмою та хірургічною ноцицепцією (*гіпералгезія, індукована ноцицепцією*), або ефектом дії анестетиків і анальгетиків, що використовуються для лікування (*гіпералгезія, індукована медикаментами*). Пошкодження нервів, зростання або персистенція болю збільшують ризик хронічного болю.

Ноцицептивна гіпералгезія є результатом травми (на полі бою, операційної) тканин та нервів [4]. Пери-

ферична й центральна сенситизація відіграють основну роль у формуванні гіпералгезії. Периферична сенситизація є прямим наслідком травми тканин і запалення. Травма тканин обумовлює виділення медіаторів запалення з пошкоджених клітин, що активують ноцицептори прямо (брадикінін та інші) або сенситизують їх (простагландини). Стимуляція ноцицепторів також веде до антидромальної активації закінчень ноцицептивних нервів і виділення субстанції Р та кальцитонін-ген-залежного пептиду. Виділення цих пептидів спричинює дегрануляцію мастоцитів, вазодилатацію й набряк, сприяє сенситизації й активації ноцицепторів (нейрогенне запалення). Закінчення симпатичних нервів мають відношення до активації й сенситизації ноцицепторів шляхом виділення норадреналіну й простагландинів. У підсумку запальна відповідь виробляє «сенситизуючий суп» хімічних медіаторів, що діють синергічно для перетворення високопорогових ноцицепторів у низькопорогові.

Центральна сенситизація проявляється як непрямої наслідок пошкодження тканин і запалення й залежить значною мірою від формування периферичної сенситизації. Повторна стимуляція периферичних ноцицепторів підтримує виділення глутамату й нейропептидів з волокон аферентних нервів. Ці зміни обумовлюють збільшення збудливості проєкційних нейронів задніх рогів (нейронів широкого динамізму та ноцицептивно-специфічних нейронів) на подальший ноцицептивний вхід. Описані вище процеси мають назву «заведення» (wind up) і є фізіологічним пусковим механізмом центральної сенситизації. Центральна сенситизація характеризується збільшенням збудливості проєкційних нейронів, розширенням рецептивних полів, надмірною відповіддю на ноцицептивні й неносцицептивні стимули (включаючи спонтанний біль і алодинію), збільшенням експресії гена динорфіну [3]. У ростровентромедіальній частині довгастого мозку беруть початок низхідні проноцицептивні шляхи, що полегшують формування центральної сенситизації [5].

Збудження периферичної нервової системи (первинна гіпералгезія) збільшує чутливість у ділянці пошкоджених тканин. Для спінальної сенситизації (вторинна гіпералгезія) гіперчутливість проявляється сегментарно навколо ділянки первинної гіпералгезії й поширюється поза її межами. Супраспінальне збудження представлене більш широко, гіперчутливість часто охоплює все тіло (через механізми низхідного сприяння) [6].

Ноцицептивна первинна гіпералгезія у відповідь на механічні та термальні стимули виявлялася в строки від кількох годин до 4 днів після операції. Вторинна механічна гіпералгезія спостерігалася в строки від кількох годин до 7 днів після операції [5].

Модуляція ноцицепції. На додаток до висхідних ноцицептивних шляхів існують низхідні антиноцицептивні шляхи, що модулюють ноцицептивний вхід на супраспінальному та спінальному рівнях. Ці низхідні антиноцицептивні шляхи починаються на супраспінальному рівні й проєктуються на нейрони в задніх ро-

гах спинного мозку. Періакведуктальна сіра речовина (середній мозок), блакитна пляма (міст), велике ядро шва (довгастий мозок) є важливими структурами в модуляції ноцицептивного входу. Періакведуктальна сіра речовина отримує прямий вхід з таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації й непрямий — з кори головного мозку. Ці нейрони середнього мозку посиляють проєкції до великого ядра шва й далі до нейронів дорзальних рогів. Блакитна пляма посиляє проєкції прямо до нейронів задніх рогів і може також отримувати вхід із періакведуктальної сірої речовини.

Ендогенні опіоїди (β -ендорфіни, енкефаліни, динорфіни), серотонін (5-НТ) і норадреналін є основними нейротрансмітерами, залученими до низхідних антиноцицептивних шляхів. Аксони, що беруть початок у великому ядрі шва, виділяють серотонін у задніх рогах і охоплюють серотонінергічні шляхи. Подібно до цього аксони, що беруть початок у блакитній плямі, виділяють норадреналін у задніх рогах і охоплюють норадренергічні шляхи.

Серотонін чинить інгібіторний вплив на А δ - і С-волокна первинних аферентів, а норадреналін пригнічує ноцицептивний вхід із С-волокон [3].

Супраспинальне виділення опіоїдних пептидів активує обидва антиноцицептивні шляхи, а супраспинальне виділення γ -аміноасляної кислоти (ГАМК), що діє через ГАМК_A-рецептори, пригнічує обидва антиноцицептивні шляхи.

Опіоїди модулюють ноцицептивний вхід на спінальному й супраспинальному рівнях. Усі три типи опіоїдних рецепторів (μ , κ , δ) присутні на ноцицептивних аферентних нейронах і на проєкційних нейронах. μ - і δ -рецептори є в періакведуктальній сірій речовині. На супраспинальному рівні опіоїди активують низхідні антиноцицептивні шляхи й пригнічують ГАМК-інгібіцію цих шляхів. На спінальному рівні опіоїди діють пресинаптично й постсинаптично. Пресинаптично вони пригнічують виділення глутамату й субстанції Р із первинних аферентів, постсинаптично вони пригнічують проєкційні нейрони, обумовлюючи їх гіперполяризацію.

Норадреналін і α_2 -адренорецептори також модулюють ноцицептивний вхід на спінальному й супраспинальному рівнях. На супраспинальному рівні норадренергічні нейрони в блакитній плямі тонічно інгібують нейрони норадренергічного шляху. Виділення норадреналіну в межах блакитної плями активує постсинаптичні авторецептори, інгібуючи тонічну активність інгібіторних нейронів і активуючи цим норадренергічний шлях. На спінальному рівні норадреналін активує пресинаптичні рецептори, зменшуючи виділення глутамату й нейропептидів первинними аферентами, постсинаптично гіперполяризує проєкційні нейрони, зменшує постсинаптичну трансмісію [3].

Про- або антиноцицептивні ефекти серотоніну (5-НТ) залежать від типу 5-НТ-рецепторів і місця його дії [7]. У задніх рогах спинного мозку низхідні серотонінергічні волокна модулюють вхід від первинних аферентів, індукуючи пригнічення або збільшення трансмісії глутамату.

Стимуляція серотонінових 5-НТ_{1A}-рецепторів редукує синаптичний потік у задніх рогах спинного мозку, пригнічує ноцицептивну чутливість. Активація 5-НТ₂- та 5-НТ₃-рецепторів збільшує синаптичний потік, посилює ноцицептивну чутливість. Поряд із цим серотонін модулює дію ГАМК на рівні таламуса, періакведуктальної сірої речовини, задніх рогів спинного мозку, усіх структур, задіяних у передачі болю. Активація 5-НТ₂-рецепторів інтернейронів таламуса, періакведуктальної сірої речовини, задніх рогів спинного мозку, 5-НТ₃-рецепторів інтернейронів задніх рогів спинного мозку збільшує виділення ГАМК, посилює ГАМКергічну інгібіцію сенсорних процесів. Активація 5-НТ_{1A}-рецепторів нейронів спинного мозку пригнічує виділення ГАМК. Отже, серотонін у центральній нервовій системі (ЦНС) функціонує більше як нейромодулятор, ніж як класичний нейротрансмітер. Проте вплив серотоніну на трансмісію глутамату при формуванні болю є визначальним [7].

До неопіоїдних механізмів модуляції болю на рівні спинного мозку відносять γ -аміноасляну кислоту та гліцин. ГАМК та гліцин є основними гальмівними нейротрансмітерами в задніх рогах. Виділяються вони інтернейронами. Пресинаптична дія ГАМК і гліцину зменшує виділення нейротрансмітерів із центральних закінчень ноцицептивних первинних аферентних нейронів, а зв'язування з постсинаптичною стороною зменшує збудливість проєкційних нейронів задніх рогів.

Гіпералгезія, індукована медикаментами. Опіоїди є групою препаратів, що найбільш часто використовуються для лікування гострого й хронічного болю середньої та сильної інтенсивності. Однак існування парадоксального феномену опіоїд-індукованої гіпералгезії і пов'язані з нею випадки толерантності все частіше розпознаються в анестезії та терапії хронічного болю. Як і ноцицептивна гіпералгезія, опіоїд-індукована гіпералгезія проявляється дифузною підвищеною чутливістю до болю всього тіла. Її індукція зменшує анальгетичну ефективність подальших призначень опіоїдів. 48-годинне післяопераційне вживання морфіну збільшувало післяопераційну гіпералгезію, часто без змін на шкалі клінічної оцінки болю.

Наведені дані не означають, що опіоїди повинні бути вилучені з хірургічної анальгезії, однак, як вважають дослідники болю, слід залучати інші раціональні заходи для зменшення доз опіоїдів, щоб уникнути неідентифікованих довготривалих шкідливих впливів на больову чутливість. На думку G. Simonnet, слід розвивати лікування, що може протистояти формуванню ранньої гіпералгезії й зменшить вживання опіоїдів [9].

Інгаляційні анестетики (галотан, ізофлюран, енфлюран) та внутрішньовенні анестетики (діазепам, пропофол) обумовлюють гіпералгезію [5, 12].

Стратегія антигіпералгезії. Нейрохімічною основою центральної сенситизації є механізм глутамат/NMDA-рецептор-індукції, динорфін- κ -рецептор-глутамат/NMDA-рецептор-індукції й індукції ЦОГ-системи ЦНС (простагландин-індукована гіпералгезія) [10]. Динорфіни (ендогенні опіоїди) у фізіологічних концентра-

ціях діють антиноцицептивно через κ-опіоїдні рецептори. Збільшені патофізіологічні рівні динорфіну можуть мати проноцицептивну дію через виділення глутамату й частково через активацію спінальних ЦОГ-1 і ЦОГ-2 каскадів. μ-опіоїдні агоністи формують гіпералгезію через їх дію як агоністів κ-рецепторів.

Анальгетики та анестетики, що є антагоністами різних рівнів каскаду динорфін-κ-рецептор-глутамат/NMDA-рецептор та ЦОГ-системи або посилюють низхідні інгібіторні антиноцицептивні шляхи, мають антигіпералгетичні властивості [10]. До цієї групи препаратів відносять кетамін, бупренорфін, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), селективні інгібітори ЦОГ-2, парацетамол, закис азоту, α₂-адреноагоністи (клонідин), нефопам, антидепресанти, антиконвульсанти — антагоністи α₂δ-кальцієвих каналів (габапентин, прегабалін). Епідуральна аналгезія й особливо спинномозкова анестезія (СМА) в поєднанні із загальною анестезією зменшують випадки й площу вторинної механічної гіпералгезії навколо рани на 48-й і 72-й год після операції, зменшують випадки хронічного післяопераційного болю після великих абдомінальних операцій.

Механізми невротичного болю. На відміну від запалення, пошкодження периферичних нервів супроводжується зменшенням виділення субстанції Р, кальцитонін-ген-залежного пептиду, кількості μ-опіоїдних рецепторів і збільшенням кількості натрієвих каналів III мозку. Натрієві канали III мозку можуть забезпечувати спонтанну активність у пошкоджених сенсорних нейронах, у той же час зменшення μ-опіоїдних рецепторів може відігравати роль в ослабленні чутливості до опіоїдів [8].

Мультимодальна аналгезія

Сучасною концепцією в лікуванні болю є мультимодальна аналгезія. Мультимодальна аналгезія — це використання кількох препаратів або методик, які вибірково впливають на різні фізіологічні процеси, що беруть участь у ноцицепції (трансдукцію, трансмісію, модуляцію, перцепцію).

Мультимодальна, або збалансована, аналгезія передбачає використання більше ніж одного лікарського препарату або класу препаратів або застосування більше ніж однієї аналгетичної методики для досягнення аналгезії шляхом використання багатьох механізмів [11].

Клінічні й доклінічні дослідження показали, що не термін початку, а тривалість і ефективність аналгетичної й антигіпералгетичної інтервенції є найбільш важливими в лікуванні болю й гіпералгезії після операції. Відповідна комбінація, концентрація ліків, тривалість превентивних стратегій необхідні для успішного лікування гострого та хронічного болю. Комбінація антиноцицептивних і антигіпералгетичних препаратів може забезпечити адитивний або синергічний ефекти в лікуванні болю [12].

Існують клінічні дослідження, які демонструють, що мультимодальна періопераційна аналгезія може редукувати до- та післяопераційну гіпералгезію.

Комбінація різних аналгетичних методик. Мультимодальна аналгезія може включати використання *комбінації неопіоїдних анальгетиків* (вплив на трансдукцію) та *невральних блоkad місцевими анестетиками* (вплив на трансмісію), *що доповнюється опіоїдними анальгетиками* (модуляція, вплив на перцепцію). Вона показала покращення післяопераційної аналгезії, зменшення післяопераційної потреби в опіоїдах та опіоїд-залежних побічних ефектів.

Травма може стати причиною великої кількості різних порушень, ендокринної стресової реакції. Послаблення інтенсивності стрес-реакції на травму за допомогою регіонарної анестезії/аналгезії є переконливим аргументом на користь раннього використання даних методів. У жертв травм зіставляють небезпеку маскування патології, гіпотензії з перевагами покращення фізіологічних процесів, які забезпечує ефективна регіонарна аналгезія.

Методи регіонарної анестезії/аналгезії: підшкірна інфільтраційна анестезія, периферична невральна блокада, блокада сплетінь, внутрішньоплевральна блокада, блокада міжреберних нервів, інтраартикулярна анестезія, центральна регіонарна (нейроаксіальна) анестезія/аналгезія — епідуральна або спінальна анестезія/аналгезія.

Комбінація анальгетиків різних класів. Раціональною є *комбінація препаратів різних класів* у складі мультимодальної аналгезії для лікування середнього й сильного болю. Для вибору правильної комбінації необхідно знати основні фармакологічні риси кожного класу препаратів. Уважний вибір ефективного аналгетичного режиму базується на типі й інтенсивності болю, що очікується в пацієнта, здатності запобігти стресу й тривозі, асоційованій із сильним болем.

Розрізняють *традиційні анальгетики* та *аналгетичні ад'юванти*. Традиційні анальгетики поділяють на *опіоїди* і *неопіоїди*. Сучасні дослідження показали, що обидва класи мають різного ступеня центральну й периферичну дію. Неопіоїди включають парацетамол і НПЗП (кеторолак, ібупрофен, диклофенак, декскетопрофен), мають максимальні дози та «стелю» свого аналгетичного ефекту. Опіоїди не мають «стелі» аналгетичної дії, що дозволяє збільшувати дозу до досягнення знеболення при обмеженні її зростання появою побічних ефектів. Пропонується використання опіоїдів для короткочасної терапії сильного болю, що не піддається лікуванню НПЗП і парацетамолом. Опіоїди поділяють на слабкі й сильні. Слабкі опіоїди — це трамадол, кодеїн; сильні опіоїди — морфін, бупренорфін, фентаніл, налбуфін. Морфіну сульфат призначають 10–20 мг кожні 4 год внутрішньом'язово, налбуфін — 10–20 мг кожні 3–6 год внутрішньом'язово.

Для знеболювання після операцій з високою травматичністю серед сильнодіючих наркотичних анальгетиків перевагу віддають бупренорфіну, що відрізняється від морфіну (в еквівалентних дозах) більшою тривалістю дії (до 8–10 год проти 4–6 год), меншим потенціалом залежності. Особливий профіль аналгезії/антигіпералгезії бупренорфіну вигідно відрізняє його

від інших наркотичних анальгетиків. Антигіпералгетична дія бупренорфіну більш тривала порівняно з анальгетичною. Період напівжиття індукованої бупренорфіном анальгезії та антигіпералгезії становить відповідно 171 і 288 хв.

До *анальгетичних ад'ювантів* з опіоїд-спаринг-ефектом відносять клонідин, антидепресанти, кетамін, антиконвульсанти (габапентин, прегабалін).

У 1995 р. ВООЗ рекомендувала алгоритм анальгетичних «сходів» у лікуванні болю, що передбачав підбір потенціалу анальгетиків для відповідної інтенсивності зростаючого болю. Використовуючи цей алгоритм, знеболювання починають з неопіоїдних анальгетиків (НПЗП, парацетамол), додатково призначають анальгетичні ад'юванти (антидепресанти, антиконвульсанти) у випадку збільшення інтенсивності болю від слабкої до середньої. Опіоїди додатково призначають у випадку середньої (слабкі опіоїди) та сильної інтенсивності болю (сильні опіоїди) [13]. Антиконвульсанти впливають на трансмісію болю, а антидепресанти — на процеси трансмісії, модуляції та перцепції. Включення до складу мультимодальної анальгезії антидепресантів та антиконвульсантів дозволяє лікувати невропатичний біль як складову больового синдрому при бойовій травмі. Військовослужбовці Великобританії, які повернулися з Іраку та Афганістану з травмами нижніх кінцівок, у 30 % випадків мали симптоми невропатичного болю. Поранені в 100 % випадків проходили лікування больового синдрому парацетамолом, у 86 % — морфіном, у 84 % — НПЗП, у 72 % — амітриптиліном, прегабаліном або габапентином [2].

На моделях персистуючого болю запального й невралгічного пошкодження було продемонстровано анальгетичну дію антидепресантів. Найбільші анальгетичні властивості виявлені в трициклічних антидепресантів, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (SNRI), інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну й дофаміну (NDRI), норадренергічних і специфічних серотонінергічних антидепресантів (NaSSA). Трициклічні антидепресанти (дезипрамін), SNRI-антидепресанти (дулоксетин) використовують як *preemptive* анальгетики. Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, дезипрамін), SNRI-антидепресанти (венлафаксин, дулоксетин), NDRI-антидепресанти (бупропіон), NaSSA (міртазапін) використовують для лікування невропатичного болю, хронічного болю. В анальгетичній дії антидепресантів задіяні норадренергічні (більшою мірою) та серотонінергічні бульбоспінальні шляхи, системи ендогенних опіоїдів та аденозину, що діють на супраспінальному, спінальному й периферійному рівнях [14].

Клонідин завдяки своїй ліпофільності забезпечує анальгезію через системне, епідуральне або спінальне призначення. Клонідин забезпечує антиноцицепцію на спінальному й супраспінальному рівнях: активує низхідні інгібіторні шляхи, імітує постсинаптичну дію ендогенного норадреналіну, виділеного з бульбоспінального шляху. Фармакологічні та молекулярні дослідження показали існування функціонального

μ -опіоїд- α_2 -адренорецепторного комплексу в нейронах головного й спинного мозку, у якому μ -опіоїдний і α_2 -адренорецепторний компоненти зв'язані спільним вторинним месенджером — трансмембранним G-протеїном. Цим пояснюють анальгетичний синергізм опіоїдів та α_2 -адреноагоністів (опіоїд-спаринг-ефект). Клонідин рекомендується як ад'ювант до опіоїдів та НПЗП, він покращує якість анальгезії, зменшує дози опіоїдів у складі мультимодальної анальгезії запального та невропатичного болю. Ми рекомендуємо використовувати клонідин періоперативно (4 мкг/кг перед операцією перорально) в поєднанні з 1 мл 0,03% бупренорфіну (для премедикації) та інтраопераційною спинномозковою анестезією 0,5% бупівакаїном (13 мг) + 2% лідокаїном (40 мг), що забезпечує тривалу СМА (266 ± 32 хв), суттєве зменшення післяопераційного болю (до рівня слабого болю) [15]. Додавання клонідину в дозі 30 мкг до 0,5% розчину бупівакаїну та 0,05–0,1 мг морфіну збільшує тривалість СМА, периопераційної анальгезії й блокади рухової іннервації до 6 год, а в 60–80 % випадків продовжує післяопераційну анальгезію більше ніж на 20 год. З обережністю слід використовувати зазначені методики у хворих із гіповолемією [16].

Американська асоціація анестезіологів (ASA) на основі метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень рекомендує мультимодальні методики лікування болю в периопераційному періоді на основі центральних (нейроаксіальних) блокад та анальгетиків різних класів, використання кількох шляхів доставки анальгетиків [17]:

I. Використання двох або більше анальгетиків, один спосіб введення:

A. Епідуральна або спинномозкова анальгезія опіоїдами в поєднанні з місцевими анестетиками:

1. Епідурально введений морфін у поєднанні з місцевим анестетиком ефективніше зменшує біль, ніж епідурально введений морфін самостійно.

2. Епідурально введений фентаніл у поєднанні з місцевим анестетиком ефективніше зменшує біль, ніж епідурально введений фентаніл самостійно.

3. Епідурально введений морфін у поєднанні з бупівакаїном ефективніше зменшує біль, ніж епідурально введений бупівакаїн самостійно.

4. Однакова ефективність епідурально введеного фентанілу в поєднанні з бупівакаїном порівняно з епідурально введеним бупівакаїном самостійно.

5. Однакова ефективність епідурально введеного фентанілу в поєднанні з ропівакаїном порівняно з епідурально введеним ропівакаїном самостійно.

B. Епідуральна або спинномозкова анальгезія опіоїдами в поєднанні з клонідином: однакова ефективність епідурально введеного опіоїда в поєднанні з клонідином порівняно з епідурально введеним опіоїдом самостійно.

V. Внутрішньовенно введені опіоїди, комбіновані з НПЗП:

1. Внутрішньовенно введений морфін у поєднанні з кеторолаком ефективніший за морфін, введений внутрішньовенно самостійно.

2. Внутрішньовенно введений опіоїд у поєднанні з антагоністами $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів (габапентин, прегабалін) ефективніший за опіоїд, введений внутрішньовенно самостійно.

3. Ефективність внутрішньовенної КПА (контрольованої пацієнтом аналгезії) опіоїдами, комбінованої з пероральними НПЗП, інгібіторами ЦОГ-2 або парацетамолом, не переконлива порівняно з внутрішньовенною КПА опіоїдами, введеними самостійно.

Г. Пероральні опіоїди, комбіновані з НПЗП, інгібіторами ЦОГ-2 або парацетамолом, призначені за годинником.

II. Два або більше шляхи доставки ліків:

А. Центральна регіонарна (нейроаксіальна) аналгезія (епідуральна або спинномозкова аналгезія) опіоїдами, комбінована з внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, пероральним, трансдермальним введенням анальгетиків за годинником.

Б. Центральна регіонарна (нейроаксіальна) блокада місцевим анестетиком у поєднанні з НПЗП, інгібіторами ЦОГ-2 або парацетамолом, антагоністами $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів (габапентином, прегабаліном) у режимі «за годинником».

В. Внутрішньовенна КПА опіоїдами, комбінована з пероральними НПЗП, інгібіторами ЦОГ-2 або парацетамолом, антагоністами $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів (габапентином, прегабаліном).

Г. Нефармакологічні методи лікування болю з фармакологічними методами лікування болю.

Серед методик мультимодальної аналгезії ASA надає перевагу нейроаксіальній блокаді місцевим анестетиком у поєднанні з НПЗП, парацетамолом, антагоністами $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів у режимі «за годинником».

Сучасна медична доктрина країн НАТО на прикладі Британської оборонної медичної служби передбачає використання 4 ешелонів медичної допомоги [1]. Перший — це період безпосередньо після травми на полі бою. Допомога забезпечується самим потерпілим, безпосередніми колегами, парамедиком або лікарем. Другий ешелон допомоги передбачає медичні втручання (нехірургічні) під час евакуації. Третій ешелон — польовий госпіталь, де кінцівки поранених піддаються зберігаючій хірургії, а організм — фізіологічній стабілізації перед аеромедичною евакуацією до медичних закладів четвертого ешелону (спеціалізованої медичної допомоги).

Організація медичної допомоги при больовому синдромі передбачає самооцінку болю пораненим за відповідними шкалами. Оцінку болю проводять з метою визначення типу анальгетика, що необхідно використовувати, оцінки ефективності попередніх медичних інтервенцій, визначення «вірогідності» болю, оскільки біль може бути проявом істерії. Для самооцінки болю використовують цифрову рейтингову шкалу (0–10), де слабкий біль відповідає показникам 1–3, помірний біль — 4–6 і сильний біль — 7–10, та цифрову шкалу 0–3 (0 — відсутність болю, 1 — слабкий біль, 2 — середній біль, 3 — сильний біль), яка відповідає трьом сходам аналгетичних «сходів» ВООЗ, що є базовим підходом у лікуванні болю.

Аналгезія першого та другого ешелонів. Використовують внутрішньом'язові автоін'єкції морфіну 10 мг, оральні слизові аплікатори фентанілу. Аналгетична ефективність 10 мг внутрішньом'язового морфіну аналогічна ефективності 1000 мг парацетамолу або 400 мг ібупрофену. Призначення опіоїдів та седативних при пораненні голови, травматичному шоці II та III ступеня протипоказане. Використовують ненаркотичні анальгетики (кеторолак, ібупрофен, диклофенак). На етапі транспортування до польового госпіталю пацієнти отримують більші дози морфіну та інколи кетамін (0,1–0,5 мг/кг внутрішньовенно) +/- бензодіазепін (мідазолам). На етапі польового госпіталю з метою знеболювання використовують контрольовану пацієнтом аналгезію морфіном (болюсна доза 1 мг) або фентанілом, тривалі регіонарні аналгетичні методики. Периферичні нервові блокади набувають особливої ваги при ізольованих пошкодженнях кінцівок та синдромі здавлювання, коли необхідна профілактична фасціотомія. Методики нейростимуляції та ультразвукової візуалізації нервів революціонізували регіонарні блокади, підведення катетерів до нервів. Сучасна аеромедична евакуація дозволяє проводити КПА опіоїдами, епідуральну аналгезію та тривалі блокади нервів. Аналгезія четвертого ешелону фокусується на регіонарних аналгетичних методиках. Методики мультимодальної аналгезії в умовах бойової травми передбачають використання анальгетиків та місцевих анестетиків тривалої дії.

Регіонарні аналгетичні методики забезпечують кращий рівень знеболювання порівняно з опіоїдами, не мають системних побічних дій (вираженого седативного ефекту, характерного для опіоїдів, депресії дихання, порушення ментального статусу, гіпотензії, нудоти та запорів), зменшують ризик аспірації шлункового вмісту, сприяють впевненості солдата в можливість одужання. Місцевим анестетиком вибору є ропівакаїн (0,25% розчин у дозі 4 мл/год) завдяки своїй меншій токсичності (порівняно з бупівакаїном) та більшій тривалості дії (порівняно з лідокаїном). Бупівакаїн та лідокаїн також використовують. Бупівакаїн та ропівакаїн забезпечують тривалість нервової блокади протягом 10–12 год, 1% розчин лідокаїну з епінефрином — 2–3 год.

Регіонарні аналгетичні методики створюють ризик таких рідких ускладнень, як інфекції, гематома, пневмоторакс, пошкодження нерва, токсична реакція на місцевий анестетик, внутрішньосудинна ін'єкція місцевого анестетика, маскування синдрому здавлювання. При використанні великих доз місцевих анестетиків необхідний венозний доступ, контроль сатурації, пульсу та артеріального тиску.

Для знеболювання верхньої кінцівки найбільш безпечною є периваскулярна аксілярна блокада плечового сплетіння (20–40 мл 0,5% бупівакаїну або 0,75% ропівакаїну) з блокадою м'язово-шкірного нерва (5–7 мл 0,5% бупівакаїну або 0,75% ропівакаїну). Тривала блокада плечового сплетіння показана при операціях на кисті, передпліччі й ліктьовій ділянці. Методика блокади: хворий на спині, верхня кінцівка відведена в плечо-

вому суглобі під кутом 90° і ротована назовні, ліктьовий суглоб зігнутий під кутом 90° . Пальпаторно знаходять пахову артерію, пальпують проміжок між артерією і ключовоподібно-плечовим м'язом. Голку вводять під кутом 30° до шкіри, паралельно артерії. Ознакою проколу голкою фасціальної піхви служить феномен клацання й відчуття провалювання, з'являється парестезія. Введення анестетика проводять після аспіраційної проби. Здавлювання тканин дистальніше місця ін'єкції протягом 3–5 хв сприяє проксимальному поширенню анестетика всередині фасціального футляра й поширенню блоку на проксимальні відгалуження плечового сплетіння. Для тривалого знеболювання катетер просувають на 5 см за зріз голки. Блокада м'язово-шкірного нерва: у паховій ділянці пальпують і зміщують вгору двоголовий м'яз плеча, при цьому пахова артерія зміщується, звільнюючи доступ до нерва. Голку вводять до надкисниці плечової кістки, потім трохи підтягують і вводять анестетик [18].

Блокада поперекового сплетення за методикою «три в одному» (вводять 25–40 мл 0,5% бупівакаїну або 0,75% ропівакаїну) та поєднання блоку стегнового й сідничного нервів (по 25 мл 0,5% бупівакаїну або 0,75% ропівакаїну для кожного нерва) є альтернативою нейроаксіальним блокадам для знеболювання стегна та колінного суглоба на догоспітальному етапі та після операцій.

Методика блокади поперекового сплетення «три в одному» не вимагає нейростимуляції або досягнення парестезії [18]. Хворий лежить на спині. Проводиться лінія вздовж пахової складки від передньої верхньої клубової ості до лобкового горбка. Місце входу голки знаходиться на межі зовнішньої й середньої третин пахової лінії і на 1 см каудальніше. Голка калібру 18 G довжиною 5 см вводиться під кутом 75° до шкіри й дещо краніально до відчуття двійного провалу при проходженні голкою двох фасцій: f.lata і f.iliiaca. У подальшому голка вводиться під кутом 30° і просувається ще на 1 см. Після введення 20 мл місцевого анестетика вводиться катетер і просувається на 5–8 см. Введення анестетика проводять після аспіраційної проби. Здійснюють тиск на м'які тканини дистальніше від місця ін'єкції з метою поширення анестетика проксимальніше. Через 30 хв анестезія стегнового і латерального шкірного нерва стегна розвивається в 90 % пацієнтів, а блокада затульного нерва — лише в 40 %.

Черезсіднична блокада сідничного нерва. Хворий лежить на боці. Нога, що блокується, зігнута в кульшовому й колінному суглобах. Місце введення голки: лінія між великим вертлюгом і задньовверхньою клубовою остю ділиться навпіл, і від цієї точки строго перпендикулярно проводиться лінія довжиною 5 см, кінцем якої й буде точка введення голки. Пункцію виконують у перпендикулярному до поверхні шкіри напрямку на глибину 5–8 см.

Спинномозкова анестезія анестетиками тривалої дії з використанням ад'ювантів для пролонгації анестезії/аналгезії та епідуральна анестезія/аналгезія також використовуються для знеболювання нижніх кінцівок.

Лікування невропатичного болю на етапі польового госпіталю проводять амітриптиліном у дозі 75 мг перорально на ніч та прегабаліном у дозі 150 мг двічі на день [1]. Рекомендують після травматичної ампутації з метою зменшення болю в кульші, при значних травмах нервів для профілактики хронічного болю, гіпералгезії. У США саме габапентин найбільш часто призначають для лікування хронічного болю після травматичної ампутації (300 мг 3 на добу). Відміна габапентину може спричинити синдром відміни, аналогічний до синдрому відміни алкоголю або бензодіазепінів [2].

Висновок

Стратегія знеболювання бойової травми з урахуванням механізмів формування патологічного болю є запорукою результативного знеболювання, швидкості післяопераційного відновлення, запобігання формуванню хронічного болю. Раціонально спланована мультимодальна аналгезія забезпечує оптимальний рівень знеболювання з використанням менших доз анестетиків та анальгетиків, мінімальним впливом на вітальні функції організму (свідомість, дихання, серцево-судинну систему), мінімальною кількістю побічних дій. На сьогодні особлива увага приділяється регіонарним аналгетичним методикам (нейроаксіальним блокадам) як складовій ефективної мультимодальної аналгезії.

Список літератури

1. Aldington D.J. End-to-end military pain management / Aldington D.J., McQuay H.J. and Moore R.A. // *Phil. Trans. R. Soc. B.* — 2011. — P. 366, 268-275.
2. Connor D.J. Field hospital analgesia / Connor D.J., Ralph J.K., Aldington D.J. // *JR Army Med. Corps.* — 2009. — Vol. 155 (1). — P. 49-56.
3. Kip A. Lemke. Understanding the pathophysiology of perioperative pain / Kip A. Lemke // *Can. Vet. J.* — 2004. — Vol. 45. — P. 405-412.
4. *Послеоперационная боль* / Под ред. Ф.М. Ферранте, Т.Р. Вейд Бонкра. Пер с англ. — М.: Медицина, 1998. — С. 56-61.
5. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / M. Lee, S. Silverman, H. Hansen [et al.] // *Pain Physician.* — 2011. — Vol. 14. — P. 145-161.
6. Low Y. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management / Y. Low, C.F. Clarke, B.K. Huh // *Singapore Med. J.* — 2012. — Vol. 53 (5). — P. 357-360.
7. Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology / L. Ciranna // *Current Neuropharmacology.* — 2006. — Vol. 4 (2). — P. 101-114.
8. Preemptive analgesia and local anesthesia as a supplement to general anesthesia: a review / E. Kaufman, J.B. Epstein, M. Gorsky [et al.] // *Anesth. prog.* — 2005. — Vol. 52. — P. 29-38.
9. Simonnet G. Preemptive antihyperalgesia to improve preemptive analgesia / G. Simonnet // *Anesthesiology.* — 2008. — Vol. 108 (3). — P. 352-354.

10. Simonnet G. Opioids: From analgesia to anti-hyperalgesia? / G. Simonnet // *Pain*. — 2005. — Vol. 118, № 1–2. — P. 8–9.
11. Crews J.C. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288 (5). — P. 629–632.
12. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy / R. Ruscheweyh, O. Wilder-Smith, R. Drdla [et al.] // *Molecular Pain*. — 2011. — Vol. 7. — 20. — Режим доступу до журн.: <http://www.molecularpain.com/content>
13. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study / D.F. Zech, S. Grond, J. Lynch [et al.] // *Pain*. — 1995. — Vol. 63. — P. 65–76.
14. Essentials of pain medicine and regional anaesthesia / [H.T. Benzon, S.N. Raja, R.E. Molloy [et al.] — 2nd ed.]. — Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. — P. 124–133.
15. Строгуш О.М. Стратегія антигіпералгезії у травматології: варіант системної периоперативної мульти-модальної аналгезії. I. Оцінка ефективності післяопераційного знеболювання / О.М. Строгуш, І.П. Шлапак, О.В. Дроботун // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва*. — 2011. — Т. 12, № 2. — С. 92–102.
16. Анестезиология / Под ред. Лайнера Шефера, Матиса Эберхардта; пер. с нем. под ред. О.А. Долиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 377–378.
17. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // *Anesthesiology*. — 2012. — Vol. 116, № 2. — P. 248–273.
18. Yao & Artusio's anesthesiology: problem-oriented patient management / editor-in-chief Fun-Sun F. Yao; [editors] Manuel L. Fontes, Vinod Malhotra. — 6th ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — 1348 p. [Chapter 27. Brachial plexus block. P. 641–655. Chapter 27. Nerve blocks of the lower extremity. P. 655–669. Chapter 32. Perioperative pain management. P. 720–746].

Отримано 10.01.15 ■

Строгуш О.М., Билинский П.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Киевская городская клиническая больница № 3

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ БОЕВОЙ ТРАВМЫ

Резюме. Оказание неотложной медицинской помощи в боевых условиях предполагает и эффективное обезболивание раненых. Боль, обусловленная огнестрельной травмой, по патофизиологии является воспалительной и невропатической. Гипералгезия после травмы может быть результатом сенситизации нервной системы, обусловленной травмой и хирургической ноцицепцией (гипералгезия, индуцированная ноцицепцией), или следствием воздействия анестетиков и анальгетиков, используемых для лечения (гипералгезия, индуцированная медикаментами). Анальгетики и анестетики, которые являются антагонистами различных уровней каскада диноρφин-к-рецептор-глутамат/NMDA-рецептор и ЦОГ-системы или активируют нисходящие ингибиторные антиноцицептивные пути, имеют антигипералгетические свойства. К этой группе препаратов относятся кетамин, бупренорфин, нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы ЦОГ-2, парацетамол, α_2 -адреноагонисты (клонидин), нефопам, антидепрессанты, антагонисты $\alpha_2\delta$ -кальциевых каналов (габапентин, прегабалин).

Мультимодальное обезболивание — современная концепция лечения боли. Мультимодальная аналгезия — это использование нескольких препаратов или методик, которые избирательно влияют на различные физиологические процессы, принимающие участие в ноцицепции. Комбинация антиноцицептивных и антигипералгетических препаратов может обеспечить аддитивный или синергичный эффекты в лечении боли. Среди методик мультимодальной аналгезии предпочтение отдают нейроаксиальной блокаде местными анестетиками в сочетании с бупренорфином, клонидином, нестероидными противовоспалительными препаратами, парацетамолом, антагонистами $\alpha_2\delta$ -кальциевых каналов в режиме «по часам».

Ключевые слова: боевая травма, мультимодальная аналгезия, регионарные анальгетические методики.

Strogush O.M., Bilinskyi P.I.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv

Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, Ukraine

MULTIMODAL ANALGESIA FOR BATTLEFIELD INJURY

Summary. Providing medical care in battlefield conditions also stipulates effective analgesia of the wounded person. The pain caused by the battlefield injury is inflammatory and neuropathic by pathophysiology. Hyperalgesia after injury may be a result of the nervous system sensitization caused by the injury and surgical nociception (hyperalgesia induced by nociception) or an effect of anesthetics and analgesics used for the treatment (hyperalgesia induced by drugs). Analgesics and anesthetics, which act as antagonists of different levels of the cascade dynorphin- κ -receptor-glutamate/NMDA-receptor and COX-system or enhance the descending antinociceptive inhibitory pathways, have antihyperalgesic properties. This group of drugs includes ketamine, buprenorphine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, paracetamol, α_2 -adrenoagonists (clonidine), nefopam, antidepressants, calcium channel $\alpha_2\delta$ antagonists (gabapentin, pregabalin).

The modern conception in the treatment of pain is multimodal analgesia. Multimodal analgesia — the use of several drugs or techniques which selectively affect the different physiological processes involved in nociception. The combination of antinociceptive and antihyperalgesic drugs can provide the additive or synergistic effects in the treatment of pain. The neuroaxial blockade with local anesthetic combined with buprenorphine, clonidine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, calcium channel $\alpha_2\delta$ antagonists according to schedule is preferred among the methods of multimodal analgesia.

Key words: battlefield injury, multimodal analgesia, regional analgesic techniques.