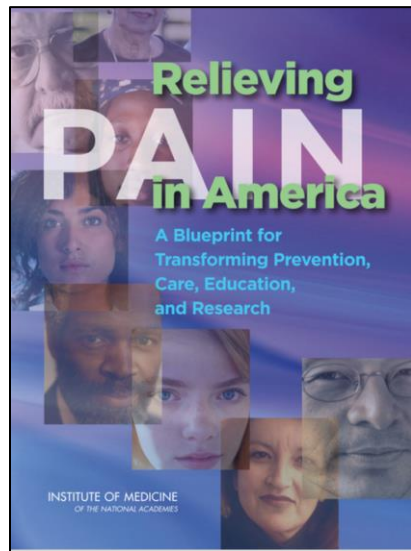


Ненаркотические анальгетики. Когда и что?

Д.В. Заболотский

2024 г.

Хабаровск



Relieving PAIN in America

**A Blueprint for Transforming Prevention,
Care, Education, and Research**

Согласно отчету Национального института здравоохранения США за 2011 г.:

- более 80% пациентов в клиниках Северной Америки страдают от послеоперационной боли
- менее 50% считают обезболивание адекватным.

Institute of Medicine. 2011. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research.

// Washington, DC: The National Academies Press.



PAIN OUT: an international acute pain registry supporting clinicians in decision making and in quality improvement activities

Ruth Zaslansky DSc,¹ Judith Rothaug PhD,² Richard C. Chapman PhD,³ Ragnar Backström MD,⁴ Silviu Brill MD,⁵ Christoph Engel MD,⁶ Dominique Fletcher MD,⁷ Lucian Fodor MD,⁸ Peter Funk PhD,⁹ Debra Gordon DNP,¹⁰ Marcus Komann PhD,¹ Christoph Konrad MD,¹¹ Andreas Kopf MD,¹² Yigal Leykin MD,¹³ Esther Pogatzki-Zahn MD,¹⁴ Margarita Puig MD PhD,¹⁵ Narinder Rawal MD PhD,⁴ Matthias Schwenkglenks PhD,¹⁶ Rod S. Taylor PhD,¹⁷ Kristin Ullrich MD,¹⁸ Thomas Volk MD,¹⁹ Maryam Yahiaoui-Doktor MSc⁶ and Winfried Meissner MD²

Управление послеоперационной болью является сегодня неудовлетворительным во всем мире (по данным реестра включающем в себя сведения от 40898 пациентов, 60 больниц, 17 стран). Согласно оценкам, **240 миллионов** пациентов в мире подвергаются хирургическим вмешательствам каждый год. **От 40 до 60%** из этих пациентов считаю послеоперационное обезболивание **неадекватным...**

JCN

Journal of Clinical Nursing

Journal of
Clinical Nursing

REVIEW

An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review

Julie Gregory and Linda McGowan

2016 John Wiley & Sons Ltd *Journal of Clinical Nursing*, 25, 583–598,
doi: 10.1111/jocn.13094

Болевой синдром в стационаре у хирургических
пациентов регистрировали у 55% пациентов



2014 May; 8(2): 72–77.

PMCID: PMC4590136

Howling at the moon? The effect of lunar phases on post-surgical pain outcome

Marcus Komann, Claudia Weinmann and Winfried Meissner

Вывод: Обнаруженные различия среди групп отмечены только в некоторых переменных и не являлись достоверными. Мы заключаем, что **лунные фазы не влияют на послеоперационную боль** или количество побочных эффектов. Имеет место только гипотеза.



Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic

Iain Kinloch Crombie^{a,*}, Huw Talfryn Oakley Davies^b, William A. Macrae^c

^aDepartment of Epidemiology and Public Health, University of Dundee Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, UK

^bDepartment of Anaesthetics, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, UK

^cDepartment of Management, University of St. Andrews, St. Katharine's West, The Scores, St. Andrews KY16 9AU, UK

Received 18 August 1997; received in revised form 9 February 1998; accepted 10 February 1998

Abstract

Surgery and trauma are recognised as important causes of chronic pain, although their overall contribution has not been systematically studied. This paper reports on the contribution of surgery and trauma to chronic pain among 5130 patients attending 10 outpatient clinics located throughout North Britain. Surgery contributed to pain in 22.5% of patients, and was particularly associated with the development of pain in the abdomen and with anal, perineal and genital pain. Trauma was a cause of pain in 18.7% of patients, and was most common in pain in the upper limb, the spine and the lower limb. Patients with chronic pain associated with trauma are on average younger than those with chronic post-surgical pain. Further, and unusually for pain conditions, the trauma patients show an excess of males over females. These findings indicate that it can be unhelpful for pain classification systems to combine surgery and trauma in a single category. The results also point to areas for potentially fruitful research into the aetiology of chronic pain. In particular, studies are needed to identify the operative procedures associated with the development of pain so that preventive measures can be implemented. © 1998 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier Science B.V.

Keywords: Antecedent surgery; Trauma; Chronic pain; Pain classification

1. Introduction

The potential of surgery to induce chronic pain has been well recognised for many years. The effect of surgery is most dramatic following limb amputation, where estimates have been made that up to 80% of patients may suffer phantom pain (Sherman et al., 1984; Jensen et al., 1985). Chronic pain has also been reported after other types of operations, most notably thoracotomy (Conacher, 1992; Richardson et al., 1994), hernia repair (Cunningham et al., 1996) and breast surgery (Krøner et al., 1989; Stevens et al., 1995; Wallace et al., 1996). Phantom pain has also been reported following rectal resection (Ovesen et al., 1991; Boas et al., 1993).

Trauma is another important contributor to the development of chronic pain. The most immediate examples are causalgia (Cutman et al., 1986) and the pain associated

with brachial plexus avulsion (Parry, 1980). But chronic pain can occur following many types of trauma including neck sprains (Porter, 1989), accidental falls (Walsh et al., 1992) and direct injury to the spinal column (Mariano, 1992).

Although surgery and trauma have been recognised as important causes of chronic pain, their overall contribution has not been systematically studied. One approach to doing so is to review their role among patients attending outpatient pain clinics. This paper reports on the contribution of surgery and trauma to chronic pain among patients attending ten outpatient clinics located throughout North Britain.

2. Method

The patient survey was carried out in 10 pain clinics located in Scotland and the north of England. All the clinics

* Corresponding author. Tel.: +44 1382 632124; fax: +44 1382 644197.

Хроническая боль, возникающая в результате хирургического вмешательства и неадекватного лечения острой послеоперационной боли, частота формирования которой достигает 30-70%, оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни человека и создает существенную финансовую нагрузку на общество

Review

Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US patient survey

CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, 2018

VOL. 34, NO. 1, 187–196

<https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391081>

Article ST-0403.R1/1391081

All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group


COMMENTARY



Management of postoperative pain in the postoperative setting: the importance of quality of care and patient satisfaction

Wim van den Broek^a, Frank Huygen^b, Edmund A.M. Neugebauer^{c,d}, Jürgen Osterbrink^{e,f}, Dan Benhamou^{g,h}, Neil Patelⁱ, Flaminia Coluzzi^j, José De Andres^k, William Fawcett^{l,m}, Dominique Fletcherⁿ, Eija Kalso^o, Henri Lehlet^p, Bart Morlion^q, Antonio Montes Pérez^r, Joseph Pergolizzi^s and Michael Schäfer^t

Лестница обезболивания (ВОЗ 1989 г.).

| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  | <h2>СЛАБАЯ БОЛЬ</h2> <p>Боль почти не мешает заниматься обычными делами. Ночной сон не нарушен из-за боли, обычные анальгетики действуют не менее 4 часов.</p> | <p>Рекомендованы неопиоидные анальгетики (в том числе НПВС) и спазмолитики</p> <p>Анальгин применяют при непереносимости других НПВС и парацетамола. Анальгин не следует сочетать с другими НПВС в течение длительного времени.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Следует избегать постоянного использования НПВС, особенно у пациентов старше 65 лет и людей с заболеваниями почек и печени. В случае отсутствия других эффективных вариантов лечения длительный прием НПВС необходимо сочетать с гастропротекторной терапией (например, ингибиторы протонной помпы). ⚠ Прием НПВС может вызвать кровотечение из язвенных дефектов желудка, распадающихся ран и опухолей, т.к. снижает агрегацию тромбоцитов. С осторожностью применять при тромбоцитопении. |
| 2 |  | | |
| 3 |  | | |
| 4 |  | <h2>УМЕРЕННАЯ БОЛЬ</h2> <p>Боль мешает обычной жизни и не дает забыть о себе. Ночной сон нарушен из-за боли. Обычные анальгетики действуют менее 4 часов.</p> | <p>Рекомендован слабый опиоидный анальгетик — трамадол в табл., капс. до 400 мг/сут*</p> <p>* Для пациентов старше 65 лет максимальная суточная доза — 300 мг. Разовая доза 200 мг применима только для таблеток ретард.</p> <p>При непереносимости трамадола и/или его слабой эффективности (особенно у пациентов 65+) применяют сильные опиоидные анальгетики в низких дозах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • просидол в табл. по 20–40 мг 2–3 раза в сутки, максимально — 80 мг в сутки; • морфин в табл., капс. по 10 мг 2 раза в сутки; максимально — 30 мг в сутки; • оксикодон + налоксон (таргин) в табл. по 5 мг или 10 мг (по оксикодону) 2 раза в сутки; • ТТС фентанила 12,5 мкг/ч, смены каждые 72 часа; • тапентадол (палексия) в табл. до 200 мг в сутки: по 50 мг, 75 мг, 100 мг 2 раза в сутки. <p>⚠ На фоне опиоидной терапии у 90% больных возникает запор; многие страдают от тошноты, рвоты и задержки мочеиспускания. В большинстве случаев необходим прием слабительных препаратов! При необходимости назначают противорвотные средства и диуретики (см. Таблицу 5).</p> |
| 5 |  | | |
| 6 |  | | |
| 7 |  | | |
| 8 |  | <h2>СИЛЬНАЯ БОЛЬ</h2> <p>Боль затмевает все и делает человека зависимым от помощи других. Ночной сон нарушен из-за боли. Слабые опиоидные препараты (трамадол) действуют не более 3–4 часов.</p> | <p>Рекомендованы сильные опиоидные анальгетики (суточная доза препаратов окончательно определяется врачом):</p> <ul style="list-style-type: none"> • морфин в табл., капс. от 20 мг/сут и больше; • оксикодон + налоксон (таргин) в табл. по 10 мг, 20 мг или 40 мг (по оксикодону) 2 раза в сутки; • ТТС фентанила от 25 мкг/ч и выше, смены каждые 72 часа; • тапентадол (палексия) в табл. 300–600 мг в сутки: по 150 мг или 300 мг 2 раза в сутки. <p>⚠ Обязательно назначают слабительные препараты и противорвотные средства для профилактики побочных эффектов (см. Таблицу 5).</p> |
| 9 |  | | |
| 10 |  | | |

- В течение многих десятилетий монотерапия опиоидными анальгетиками оставалась (и остается) **«золотым стандартом»** послеоперационного обезболивания в большинстве стран мира.





Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2013;27:62–70.
Copyright © 2013 Informa Healthcare USA, Inc.
ISSN: 1536-0288 print / 1536-0539 online
DOI: 10.3109/15360288.2012.751956

informa
healthcare

PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES IN PAIN AND PALLIATIVE CARE

Effect of Opioid-Related Adverse Events on Outcomes in Selected Surgical Patients

Gary M. Oderda, Tong J. Gan, Bernadette H. Johnson, and Scott B. Robinson

За рубежом опиоидные анальгетики остаются основой послеоперационного обезболивания

- Ретроспективный анализ > 300 тыс. пациентов 380 американских клиник, показал, что опиоиды в послеоперационном периоде получают около **95%** пациентов
- В Европе частота использования опиоидов \approx **70%**

America's Opioid Epidemic: Supply and Demand Considerations

David J. Clark, MD, PhD,* and Mark A. Schumacher, MD, PhD†

(Anesth Analg 2017;125:1667–74)

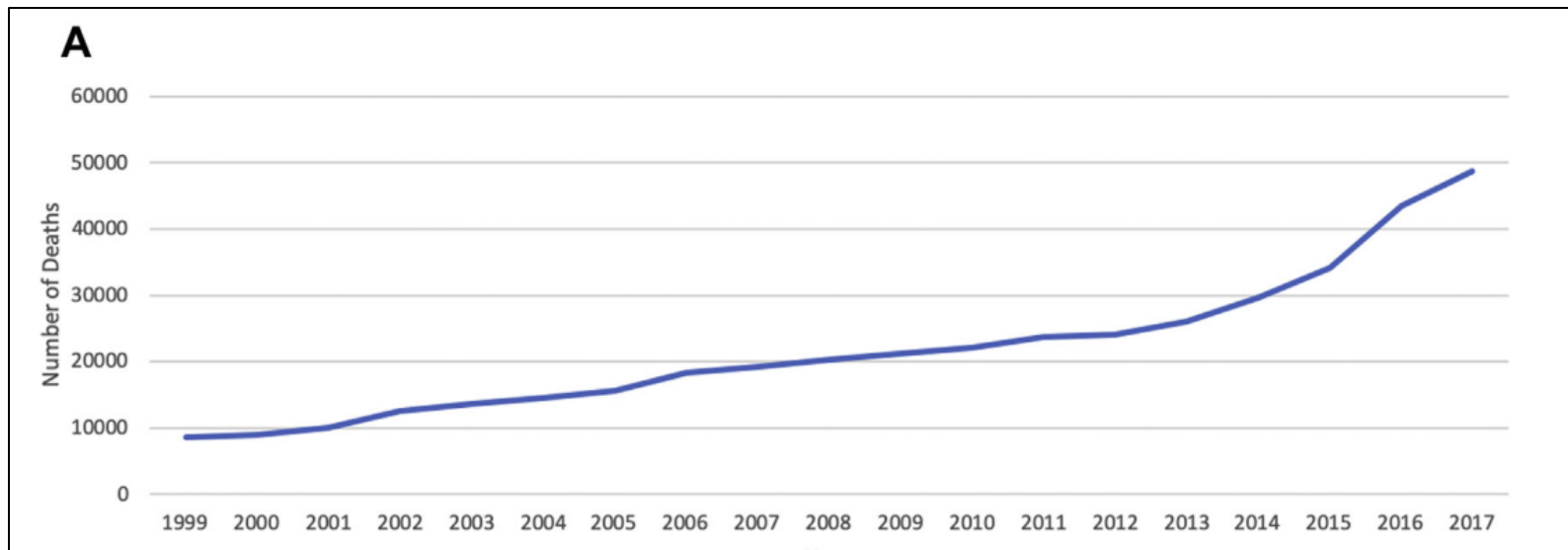
«Учитывая сложившуюся в настоящее время ситуацию, которую можно назвать **«опиоидной эпидемией»**, а также принимая во внимание **негативное влияние опиоидов на частоту послеоперационных осложнений и даже летальность**, более важной задачей, чем контроль послеоперационной боли, является **минимизация использования мощных опиоидов!**»

The Opioid Epidemic



Lily A. Upp, BS^a, Jennifer F. Waljee, MD, MPH^{a,b,*}

Clin Plastic Surg 47 (2020) 181–190
<https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.12.005>
0094-1298/20/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



Рост числа назначений опиоидов за последние несколько десятилетий коррелирует с ростом наркозависимости и смертности

Уровень смертности от передозировки опиоидами в США с 1999 по 2016 год.



HHS Public Access

Author manuscript

Anesthesiology. Author manuscript; available in PMC 2023 April 01.

Published in final edited form as:

Anesthesiology. 2022 April 01; 136(4): 594–608. doi:10.1097/ALN.0000000000004109.

Perioperative opioids, the opioid crisis, and the anesthesiologist

Daniel B. Larach, M.D., M.S.T.R., M.A.¹, Jennifer M. Hah, M.D., M.S.², Chad M. Brummett, M.D.³

- С апреля 2020 года по апрель 2021 года 75 673 американцев умерли от передозировки опиоидами.
- Почти четверть смертей были связаны с отпускаемыми по рецепту опиоидами

Помимо «золотого опиоидного стандарта» определены следующие риски:

- мужской пол, возраст > 50 лет, наличие наркотической или алкогольной зависимости в анамнезе, депрессия, прием бензодиазепинов и антидепрессантов.
- высокая послеоперационная стартовая доза опиоидных анальгетиков (>70 мг в морфиновом эквиваленте), длительность послеоперационного назначения опиоидов > 10 суток

(Shah A et al., 2006-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66:265–269)

- Центр профилактики и контроля заболеваний США ограничил длительность назначения опиоидов у пациентов, получивших травмы, 7 сутками, считая, что этот фактор будет препятствовать трансформации острой боли в хроническую

(Dowell D et al., 016. JAMA. 2016; 315:1624–1645)

Cost and Quality Implications of Opioid-Based Postsurgical Pain Control Using Administrative Claims Data from a Large Health System: Opioid-Related Adverse Events and Their Impact on Clinical and Economic Outcomes

E. Richard Kessler, Manan Shah, Stephen K. Gruschus, and Aditya Raju

Периоперационное назначение опиоидов ассоциируется с возникновением побочных эффектов более, чем у **13%** пациентов

Kessler ER, Shah M, Gruschus SK, Raju A. Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: opioid-related adverse events and their impact on clinical and economic outcomes. Pharmacotherapy. 2013 Apr;33(4):383-91. doi: 10.1002/phar.1223. PMID: 23553809.

Возможные побочные эффекты опиоидных анальгетиков

Частота значимых побочных эффектов опиоидов имеет дозозависимый характер

| | |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дыхательная система | Угнетение дыхания, кашлевого рефлекса, бронхоконстрикция |
| ЦНС | Седация, эйфория (эйфорическая дисфория), тошнота, рвота, зрачковая ригидность, миоклонусы |
| Сердечно-сосудистая система | Артериальная гипотензия, брадикардия, депрессия миокарда |
| Мочевыделительная система | Затруднения мочеиспускания |
| ЖКТ | Замедленная эвакуация содержимого желудка, запоры, спазм сфинктера Одди |
| Кожная система | Кожный зуд, особенно при использовании морфина |
| Ноцицептивная система | Гипералгезия (после применения высоких доз) |
| Иммунная система | Иммуносупрессия, угнетение клеточного звена иммунитета, преимущественно при использовании морфина |

Series

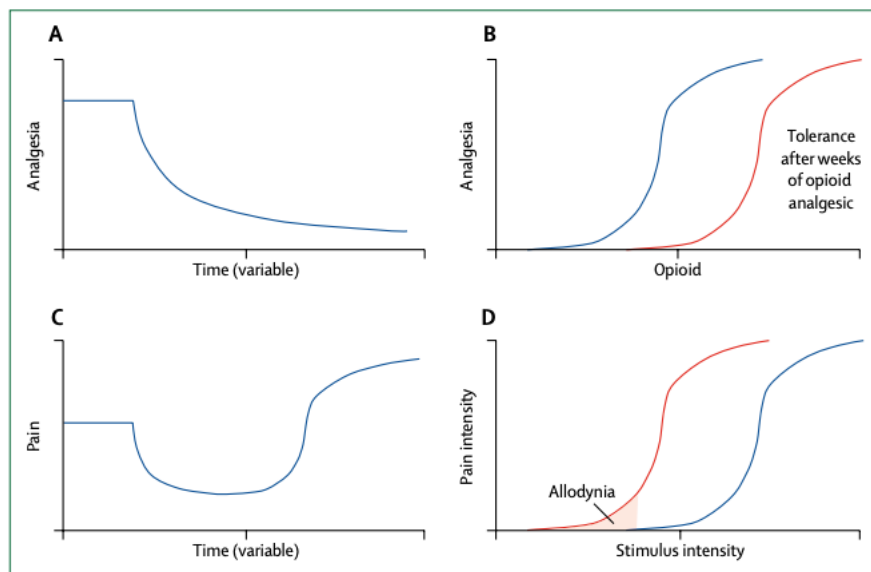
Lancet. 2019 Apr 13;393(10180):1558-1568.
doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1. PMID: 30983591.



Postoperative pain management and opioids 3

Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia







Lesley A Colvin, Fiona Bull, Tim G Hales



Толерантность к опиоидам (для обезболивания необходима повышенная доза) и опиоид-индуцированная гипералгезия (парадоксальное усиление боли при введении опиоидов) могут способствовать как плохому контролю боли, так и повышению дозы препаратов



The Influence of Analgesic Modalities on Postoperative Cancer Recurrence

Amber N. Edinoff ^{1,*}, Olivia C. Derise², Aaron J. Sheppard², Sumitra Miriyala ², Celina G. Virgen³, Aaron J. Kaye ⁴, Mohammad Niakan ^{5,**}, Elyse M. Cornett ⁶ and Alan D. Kaye ⁶

Морфин вызывает трансактивацию μ -опиатных рецепторов (MOR) и рецепторов эндотелиального фактора роста

Степень активности μ -опиатных рецепторов оказывает непосредственное влияние на раковую прогрессию

Ингаляционная анестезия и опиоиды могут способствовать метастазированию опухоли, тогда как пропофол и ингибиторы ЦОГ могут стать лучшей альтернативой для уменьшения рецидивов и распространения рака.



HHS Public Access

Author manuscript

Anesthesiology. Author manuscript; available in PMC 2017 October 01.

Published in final edited form as:

Anesthesiology. 2016 October ; 125(4): 755–764. doi:10.1097/ALN.0000000000001239.

Opioid Induced Loss of Local Anesthetic Potency in the Rat Sciatic Nerve

Qing Liu, M.D., Ph.D.* and Michael S. Gold, Ph.D.*,^{||}

Индукцированное опиоидами снижение мощности местных анестетиков

- В экспериментальном исследовании на крысах были получены данные о трехкратном снижении мощности лидокаина при блокаде седалищного нерва, которым несколько дней до этого вводили морфин.
- Предполагают опиоид-индуцированное снижение количества открытых Na⁺ каналов

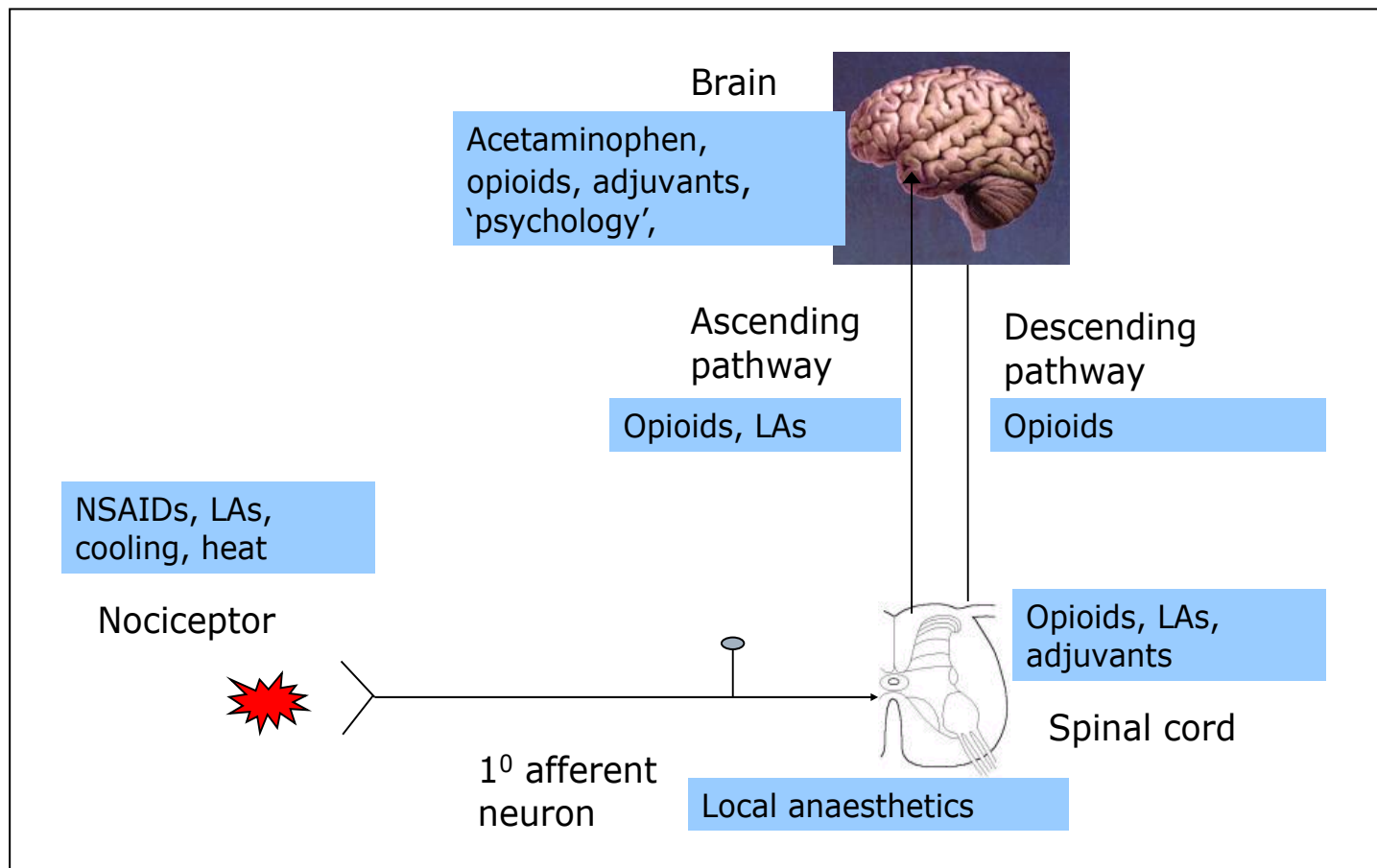
Системная фармакотерапия послеоперационной боли (опиоиды)

- При лечении острой боли **один опиоидный анальгетик не имеет преимуществ перед другим**, хотя отдельные опиоиды могут иметь определенные преимущества у тех или иных пациентов
- **Возраст** пациента в **большей степени**, чем его вес, определяет **потребность в опиоидных анальгетиках**, хотя существует индивидуальная вариабельность
- Следует обеспечить необходимый **мониторинг** уровня седации, мониторинг дыхания и других побочных эффектов у пациентов, получающих системные опиоиды для послеоперационного обезболивания

Системная фармакотерапия послеоперационной боли

- Рекомендуется применять **мультиmodalную аналгезию**, то есть совместное использование различных анальгетиков и технологий обезболивания в сочетании с нефармакологическими методами послеоперационного обезболивания у взрослых и детей.
- **Уровень достоверности доказательств – 1 (уровень убедительности рекомендации – А)**

КР ФАР 2019



Аналгезия мультимодальная –

применение нескольких (двух и более) обезболивающих препаратов и/или методик обезболивания с разными механизмами действия, позволяющими достичь целевой аналгезии с минимумом побочных эффектов, присущих назначению больших доз одного анальгетика в режиме монотерапии

КР ФАР, 2019

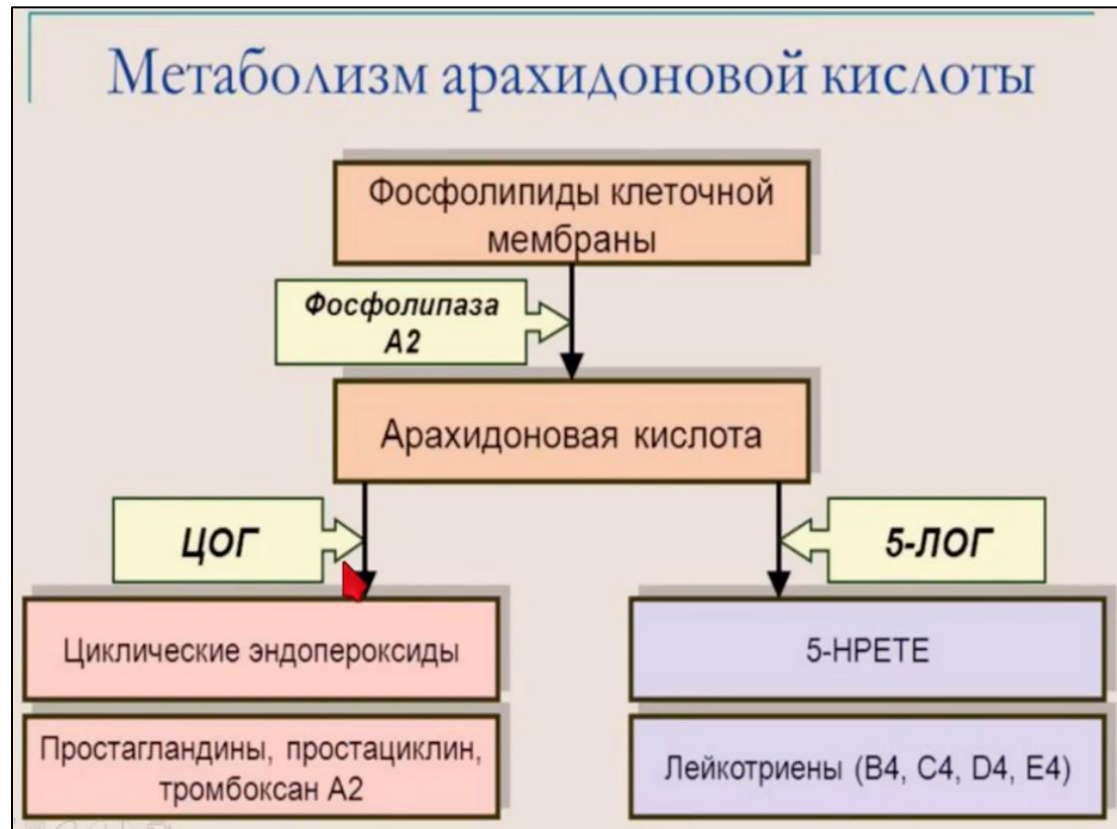
O'Neill A, Lirk P. **Multimodal Analgesia**. Anesthesiol Clin. 2022 Sep;40(3):455-468.
doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002. Epub 2022 Aug 2. PMID: 36049874.

- мультимодальная аналгезия оптимизирует периоперационный контроль боли, снижает вероятность центральной сенсibilизации и предотвращает пагубные последствия чрезмерного использования опиоидов.

Abdallah F, Neuman MD, Mariano ER. **Postoperative pain management: are we ready to move beyond the 'kitchen-sink' approach?** Anaesthesia. 2023 Apr 18. doi: 10.1111/anae.16025. Epub ahead of print. PMID: 37073454.

- **Хирургия** является хорошо известной **причиной острой боли** и характер этой боли может зависеть от человека и типа операции.
- **Одной из часто используемых стратегий является использование всех типов обезболивающих вмешательств** (немедикаментозное, пероральное и внутривенные опиоидные и неопиоидные препараты, регионарные блокады) упреждающие возможность возникновения плохо управляемой боли и долгосрочного применения опиоидов

Простагландин E₂



- Расширяет сосуды
- Увеличивает проницаемость сосудистой стенки
- Сенситизирует ноцицепторы к брадикинину и гистамину

Фермент ЦОГ

- ЦОГ - 1: обеспечивает физиологический уровень простогландинов в тканях (конституитивная)
- ЦОГ – 2: участвует в развитии процессов воспаления (индуцибельная)
- ЦОГ – 3: функционирует за гемато-энцефалическим барьером

Простагландины

- Угнетают секрецию соляной кислоты; усиливают образование слизи и бикарбонатов; способствуют регенерации эпителия слизистой желудка
- Регулируют кровоток в приносящих артериолах почек и скорость клубочковой фильтрации; влияют на процессы реабсорбции воды и солей, участвуют в синтезе ренина,
- Регулируют процессы овуляции и имплантации яйцеклетки в эндометрий

Ингибиторы циклооксигеназ

Анальгетики- антипиретики: противовоспалительный эффект выражен слабо или отсутствует; анальгезия развивается быстро

Производные гетероарилуксусной кислоты:

КЕТОРОЛАК

Пиразолоны: МЕТАМИЗОЛ Na (гематотоксичный)

Парааминофенолы:

АЦЕТОМИНОФЕН (избирательный ингибитор ЦОГ₃)

Не имеет противовоспалительного эффекта

Комбинированные препараты:

ПЕНТАЛГИН, САЛПАДЕИН, ЦИТРАМОН, КАФФЕТИН

НПВС – выраженный противовоспалительный эффект

Производные салициловой кислоты

АСПИРИН

Производные индолуксусной кислоты:

ИНДОМЕТАЦИН

Производные фенилуксусной кислоты:

ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ

Производные пропионовой кислоты:

ИБУПРОФЕН

Производные пиразолона:

ФЕНИЛБУТАЗОН

Оксикамы:

ПИРОКСИКАМ

Производные сульфонамидо:

НИМЕСУЛИД

Коксибы: **ЦЕЛЕКОКСИБ**

Классификация ингибиторов ЦОГ

- Селективные ингибиторы ЦОГ₁: низкие дозы аспирина
- Ингибиторы ЦОГ₁ и ЦОГ₂ - Большинство НПВС
- Селективные ингибиторы ЦОГ₂ – Мелоксикам; Нимесулид
- Специфические ингибиторы ЦОГ₂ – Целекоксиб, Вальдекоксиб, Рофекоксиб, Парекоксиб
- Специфические ингибиторы ЦОГ₃ - Ацетоминофен

Побочные эффекты:

- Гастропатия (тошнота, рвота, понос, ulcerогенное действие, боль в эпигастрии).
- ЦНС (шум и звон в ушах, головокружение, галлюцинации, спутанность сознания, депрессии)
- Нефротоксичность
- Гепатотоксичность
- Тромбоцитопения, агранулоцитоз, нейтропения, гипокоагуляция
- Сыпи, васкулиты
- Бронхоспазм

Pijnbestrijding met metamizol in de Nederlandse praktijk

26 JANUARI 2022

Anouk T.N. van Diepen

Pieter Simons

Jacqueline M. Bos

C. (Kees) Kramers

В конце 1970-х годов метамизол был изъят из продажи во многих промышленно развитых странах из-за якобы неприемлемо высокого риска развития агранулоцитоза. По оценкам, абсолютный риск агранулоцитоза, связанного с метамизолом, составляет менее 1 на миллион ежедневных доз. Частота развития агранулоцитоза может быть снижена за счет кратковременного применения и тщательного рассмотрения при назначении препарата определенным категориям пациентов. **Метамизол** имеет относительно благоприятный профиль безопасности в отношении заболеваемости и смертности по сравнению с другими НПВП

НПВС - применение которых для лечения острой боли обосновано данными доказательной медицины

| Название препарата | Режим дозирования | Минимальный возраст ??? |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Декскетопрофен (дексалгин) | | С 18 лет |
| Лорноксикам (ксефокам) | | С 18 лет |
| Диклофенак (вольтарен) | Детям и подросткам в возрасте от 6 до 15 лет назначают только таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 25 мг. Препарат назначают в суточной дозе 0.5-2 мг/кг массы тела; эту дозу разделяют на 2-3 приема в зависимости от выраженности симптомов | С 6 лет |
| кетопрофен | | С 14 лет |
| кеторолак | | С 16 лет |

Ибупрофен (нурофен) разрешен в педиатрии **с 3 месяцев**

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) официально признает только **ибупрофен** в качестве **НПВС**, полностью отвечающих критериям безопасности и эффективности **в педиатрической практике** и рекомендует их применение у детей

Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // Вопр. практ. педиатрии. – 2010. Т. 5. № 5. С. 140-144.

RESEARCH

Open Access



Preemptive analgesic effectiveness of single dose intravenous ibuprofen in infants undergoing cleft palate repair: a randomized controlled trial

Zhe Zhe Peng¹, Yan Ting Wang¹, Ma Zhong Zhang¹, Ji Jian Zheng¹, Jie Hu¹, Wan Ru Zhou² and Ying Sun^{1*}

- Упреждающее внутривенное введение **ибупрофена** в дозе 10 мг/кг при индукции имело значительный опиоид-сберегающий эффект в раннем послеоперационном периоде без явных побочных эффектов у новорожденных

Narrative Summary of Recently Published Literature on Intravenous Ibuprofen

Stephen R. Southworth, MD, MS, MBA, FACS¹; and
Jill A. Sellers, BSPHarm, PharmD²



- **Ибупрофен** следует рассматривать в схеме обезболивания для лечения пред- и послеоперационной боли, поскольку он имеет благоприятный профиль безопасности, с меньшим количеством сопутствующих нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, значительно более низкими уровнями периоперационных цитокинов и катехоламинов и улучшенным пери- и послеоперационный контроль боли с уменьшением использования опиоидных препаратов.

ИБУПРОФЕН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

- это внутривенная форма ибупрофена, эффективный компонент современной мультимодальной анальгезии послеоперационного периода со сбалансированным подавлением ЦОГ-1/ЦОГ-2, который способствует:
- снижению боли средней и высокой интенсивности
 - уменьшению потребления опиоидов в послеоперационном периоде вплоть до 45%
 - снижению гипертермии

Ибупрофен – конкурентные преимущества

- Низкий риск кровотечений и гастроинтестинальных проблем благодаря воздействию на **ЦОГ-1/ЦОГ-2 в пропорции 2,5:1**
- Быстрый и продолжительный анальгетический эффект (через 15 минут* вплоть до 4х часов)
- Возможность длительного применения –вплоть до 7 дней

Intravenous paracetamol vs ibuprofen in renal colic:
a randomized, double-blind, controlled clinical trial E.Cenker
Urolithiasis 2017



Ибупрофен обеспечивает комплексное тройное воздействие¹

Обезболивающее:
достоверно снижает
потребность в опиоидах
вплоть до 45%²

Адекватное
постоперационное
обезболивание может
привести к сокращению
периода пребывания в
стационаре и расходов на
лекарства³



Жаропонижающее: в дозе
400 мг способствует
уменьшению лихорадки при
сепсисе в течение первых 4
часов³

Противовоспалительное:
снижает синтез
простагландина²

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ибупрофен-ГЕН. РУ ЛП-006297 от 02.08.2021
2. Ahiskahoglu E. et al. The effects of single-dose pre-emptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. Medicine 2017
3. Multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults; Morris et al. Critical Care 2010, 14:R125

Селективные ингибиторы ЦОГ₂

| Название препарата | Режим дозирования | Минимальный возраст ??? |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Целекоксиб | | с 18 лет |
| Эторикоксиб | | с 16 лет |
| Нимесулид | <p>, детям в возрасте старше 12 лет препарат можно назначать в форме таблеток (100 мг 2 раза/сут). Рекомендуемая доза - 3-5 мг/кг массы тела 2-3 раза/сут. Максимальная доза - 5 мг/кг/сут в 2-3 приема. Подросткам с массой тела более 40 кг препарат назначают по 100 мг 2 раза/сут.</p> | с 12 лет |

Противопоказания к назначению НПВС

- Сочетание бронхиальной астмы и непереносимости АСК
- Дегидратация, гиповолемии
- Кровотечения, гипокоагуляция
- Состояние при АКШ
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ
- Почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин
- Беременность и лактация

Дозы...

| Препараты | Дозы разовые (суточные) |
|----------------|------------------------------------------------------|
| Кеторолак | 30 мг (90 мг) в/м, в/в |
| Диклофенак | 75 мг (150 мг) в/м |
| Лорноксикам | 8 мг (16 мг) в/м, в/в |
| Кетопрофен | 50-100 (200 мг) м/м, в/в |
| Декскетопрофен | 50 мг (150 мг) в/м, в/в |
| Ибупрофен | 400-800 мг (1600 мг) в/в капельно в течение 30 минут |

Ацетоминофен – аналгетик центрального действия

- Хорошо проникает через ГЭБ
- Селективно подавляет синтез простагландинов в ЦНС
- Другие центральные механизмы действия связаны с бульбо-спинальными нисходящими серотонинергическими тормозными путями
- Не имеет потолочного эффекта

Назначение:

- 1 г в/в за 30 мин до окончания операции (инфузия в течение 15 минут)
- Повторное введение 1 г в/в через 4 часа после окончания операции
- Последующие введения каждые 6 часов (1 г в течение 15 минут капельно) не более 4 г в сутки
- У детей массой тела до 50 кг – 15 мг/кг 4 раза в сутки



HHS Public Access

Author manuscript

Livers. Author manuscript; available in PMC 2024 March 01.

Published in final edited form as:

Livers. 2023 December ; 3(4): 569–596. doi:10.3390/livers3040039.

The Evolution of Circulating Biomarkers for Use in Acetaminophen/Paracetamol-Induced Liver Injury in Humans: A Scoping Review

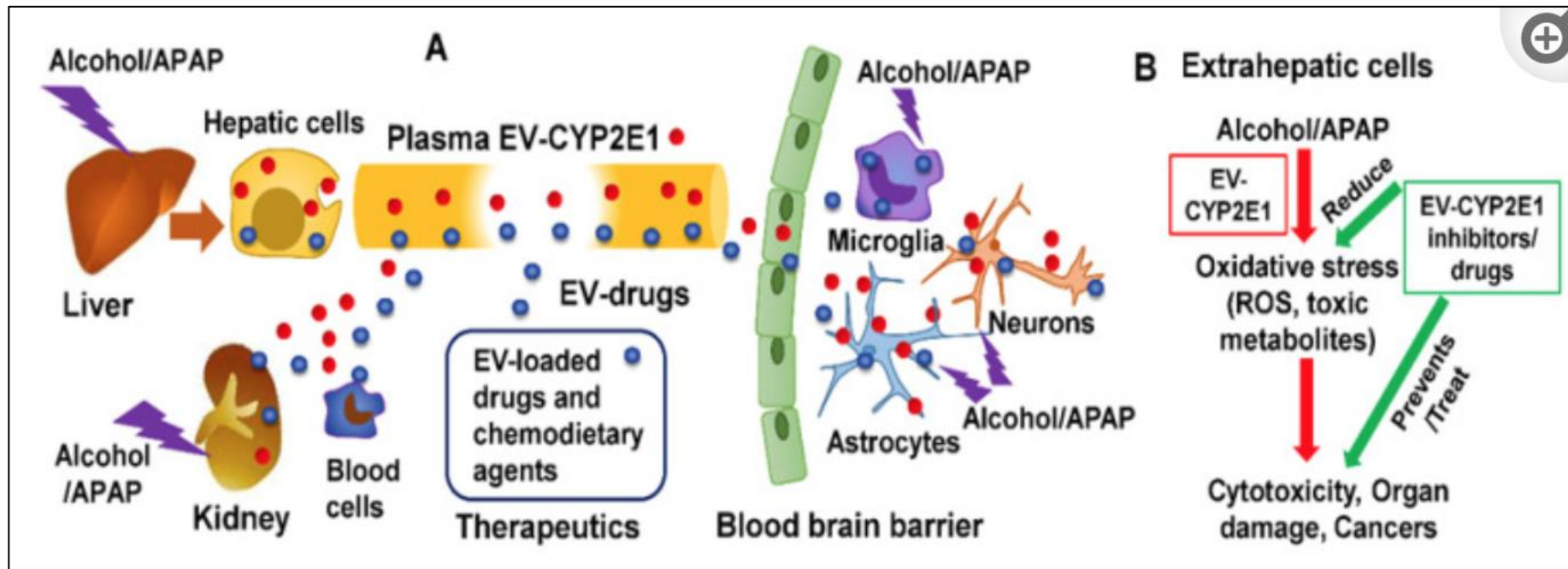
Mitchell R. McGill^{1,2,3}, Steven C. Curry^{4,5}

Ацетоминофен является **безопасным препаратом в терапевтических дозах**, но может вызвать тяжелое повреждение печени и острую печеночную недостаточность после преднамеренной и непреднамеренной передозировки. В США это 80 000 – 100 000 человек в год

Review

Hepatic, Extrahepatic and Extracellular Vesicle Cytochrome P450 2E1 in Alcohol and Acetaminophen-Mediated Adverse Interactions and Potential Treatment Options

Santosh Kumar ^{1,*} , Bhupesh Singla ^{1,*} , Ajay K. Singh ¹, Stacey M. Thomas-Gooch ¹, Kaining Zhi ² and Udai P. Singh ¹ 



Effects of major analgesics on male fertility: A systematic literature review

Melissa Figueiredo Capelo¹, Paula Bruno Monteiro¹, Beatriz Matos Anastácio¹

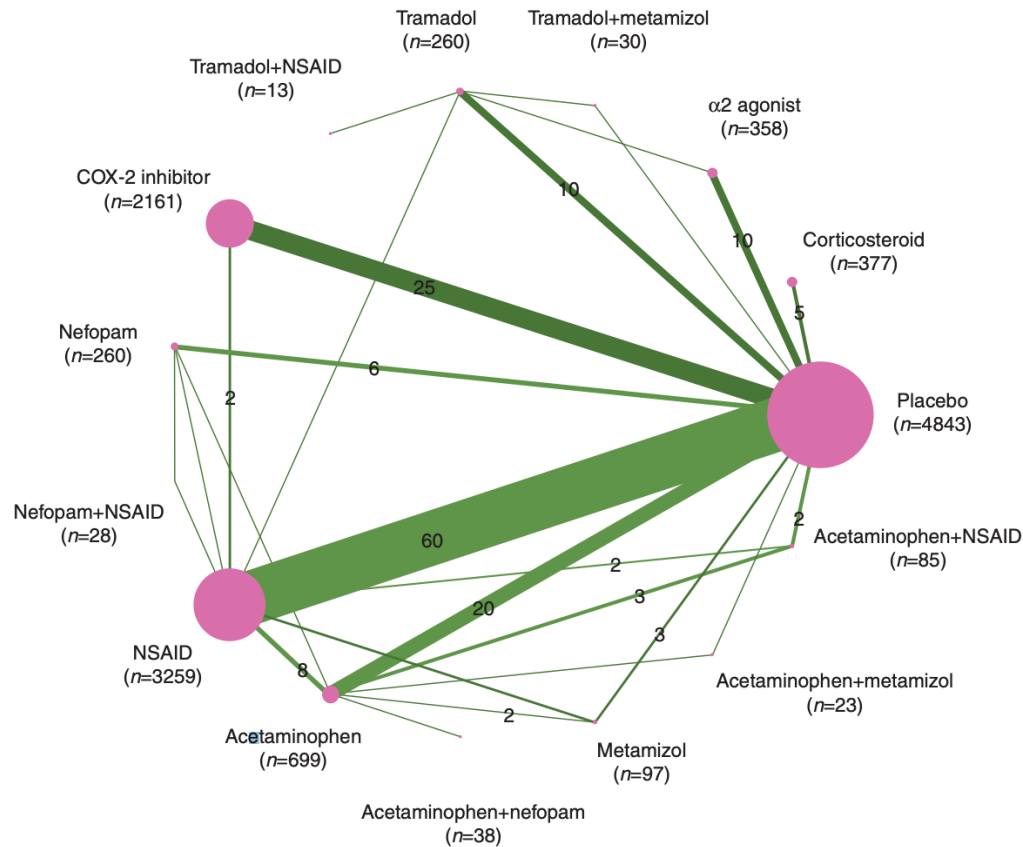
¹Christus University Center (UNICHRISTUS), Biomedicine Department. Fortaleza-Ceará, Brazil

The work was carried out at Christus University Center (UNICHRISTUS).

Существуют исследования *in vitro* и *in vivo*, которые связывают парацетамол с эндокринными и семенными изменениями, **вредными для мужской фертильности.**

Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials

V. Martinez^{1,2}, H. Beloeil³, E. Marret⁴, D. Fletcher^{1,2}, P. Ravaud^{2,5,6,7} and L. Trinquart^{2,8}



| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Комбинации препаратов, оказывающие наиболее выраженный морфин-сберегающий эффект | Парацетамол+ нефопам (-23,9 мг/сут) |
| | Парацетамол+НПВС (-22,8 мг/сут) |
| | Трамадол+метамизол (-19,8 мг/сут) |
| При использовании в моновиде наиболее выражен морфин-сберегающий эффект | Дексмететомидин, клонидин |
| | НПВС |
| | Селективные ингибиторы ЦОГ-2 |

Комбинация парацетамола с нефопамом или НПВС по морфин-сберегающему эффекту превосходит каждый из неопиоидных анальгетиков по отдельности

BJA



British Journal of Anaesthesia, 130 (6): 719–728 (2023)

doi: [10.1016/j.bja.2023.02.041](https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.02.041)

Advance Access Publication Date: 12 April 2023

Review Article

Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis

Brett Doleman^{1,*}, Ole Mathiesen^{2,3}, Alex J. Sutton⁴, Nicola J. Cooper⁴, Jon N. Lund¹ and John P. Williams¹

- Лидокаин (наиболее эффективен), кетамин и габапентиноиды могут быть эффективными в снижении хронической послеоперационной боли в течение ≤ 6 месяцев.

Intravenous Use of Xylocaine—Gilbert and Others

Current Researches in Anesthesia and Analgesia

OFFICIAL ORGAN OF THE INTERNATIONAL ANESTHESIA RESEARCH SOCIETY

Subscription Ten Dollars the Year in Advance

Volume 30

November-December, 1951

Number 6

Intravenous Use of Xylocaine.*

C. Richard A. Gilbert, M.D., I. Rivers Hanson, M.D.,
Albert B. Brown, M.D. and Robert A. Hingson, M.D., Baltimore, Md.
Department of Obstetrics of the University of Maryland Hospital

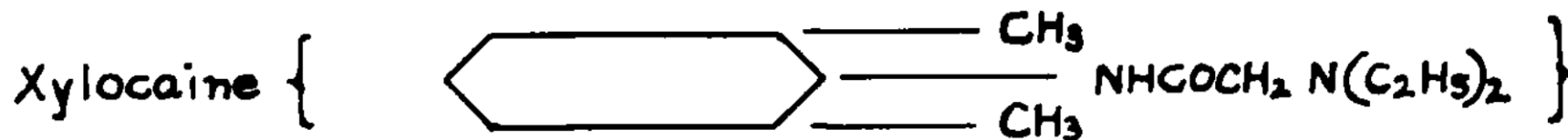
Received for publication December 13, 1950

Summary and Conclusions

X YLOCAINE would appear to be a safe drug when injected at a speed which slowly abolishes pain. Because its intravenous injection must be continuously supervised by experienced personnel, its particular usefulness would seem to be in those cases where pain is too severe to be relieved by such simple measures as administration of morphine.

If xylocaine can be safely injected intravenously in the quantities and speed reported in this paper, it serves further to demonstrate the great margin of safety present when xylocaine is absorbed while being used as a surface or block anesthetic.

Intravenous injection of xylocaine may provide useful analgesia in relief of pain during labor and there have been no ill effects on the infant. This drug is not advocated for anesthesia, but it has been used successfully as such for forceps delivery, episiotomy, and subsequent repair as already described.





Revista Española de Anestesiología y Reanimación

REVISIÓN

Perfusión

Лидокаин при в/в инфузии обладает аналгетическими, антигипералгезическими и противовоспалительными свойствами, что модулирует воспалительный ответ, вызванный стресс-ответом на хирургическую травму.

erón, Granadero Baigorria, Argentina
a, Mérida, México

2017; aceptado el 9 de enero de 2018

Внутривенная инфузия **лидокаина**

- В/в инфузия **лидокаина** может использоваться в качестве компонента **мультимодальной аналгезии** у взрослых пациентов при открытых и лапароскопических операциях на брюшной полости, при отсутствии противопоказаний (Уровень достоверности доказательств – 1 уровень убедительности рекомендации - B)
- Периоперационная внутривенная инфузия **лидокаина** снижает **интенсивность боли** и **потребность в опиоидах**, а также **длительность пареза кишечника**, частоту послеоперационной тошноты и рвоты и сроки пребывания в клинике пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости (Уровень достоверности доказательств – 1 уровень убедительности рекомендации - A)
- Периоперационная внутривенная инфузия **лидокаина** характеризуется превентивным аналгетическим эффектом, (Уровень достоверности доказательств – 1 уровень убедительности рекомендации - A)

Лидокаин – эффективность и безопасность



Систематический обзор (2010 г.) эффективности инфузии лидокаина для послеоперационного обезболивания обнаружил положительные эффекты, включающие значительное **снижение показателей боли**, у пациентов, получавших инфузии лидокаина по сравнению с контрольной группой

[Drugs](#). 2010 Jun 18;70(9):1149-63. doi: 10.2165/10898560-000000000-00000.

Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials.

[McCarthy GC](#)¹, [Megalla SA](#), [Habib AS](#).

Кокрановский обзор 2015 года оценил 45 рандомизированных исследований, сравнивающих инфузии лидокаина с внутривенными анальгетиками или эпидуральной анальгезией. Было клинически значимое влияние инфузии лидокаина на показатели боли в течение 4 часов после операции. Сообщалось о побочных эффектах, связанных с инфузией лидокаина, включая головокружение, нарушения зрения и периоральную парестезию, однако эти эффекты были признаны клинически незначимыми

[Cochrane Database Syst Rev](#). 2015 Jul 16;(7):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub2.

Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery.

[Kranke P](#)¹, [Jokinen J](#), [Pace NL](#), [Schnabel A](#), [Hollmann MW](#), [Hahnenkamp K](#), [Eberhart LH](#), [Poepping DM](#), [Weibel S](#).



REVIEW ARTICLE

The *in vitro* mechanisms and *in vivo* efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain

S.E.I. van der Wal^{1,†}, S.A.S. van den Heuvel^{1,†}, S.A. Radema², B.F.M. van Berkum¹, M. Vaneker¹, M.A.H. Steegers¹, G.J. Scheffer¹, K.C.P. Vissers¹

1 Department of Anesthesiology, Pain and Palliative Medicine, Radboud University Medical Center (RUMC), Nijmegen, The Netherlands

2 Department of Medical Oncology, RUMC, Nijmegen, The Netherlands

При в/в введении **лидокаин** взаимодействует как с периферическими, так и с центральными потенциал-зависимыми Na-каналами, ингибирует глицинергические системы, рецепторы, сопряжённые с G-белком, мускориновые рецепторы M1 и M3, блокируют калиевые и кальциевые каналы и рецепторы NMDA, усиливает высвобождение эндогенных опиоидов

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Фелькер Евгений Юрьевич

**АНАЛЬГЕЗИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В
АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ**

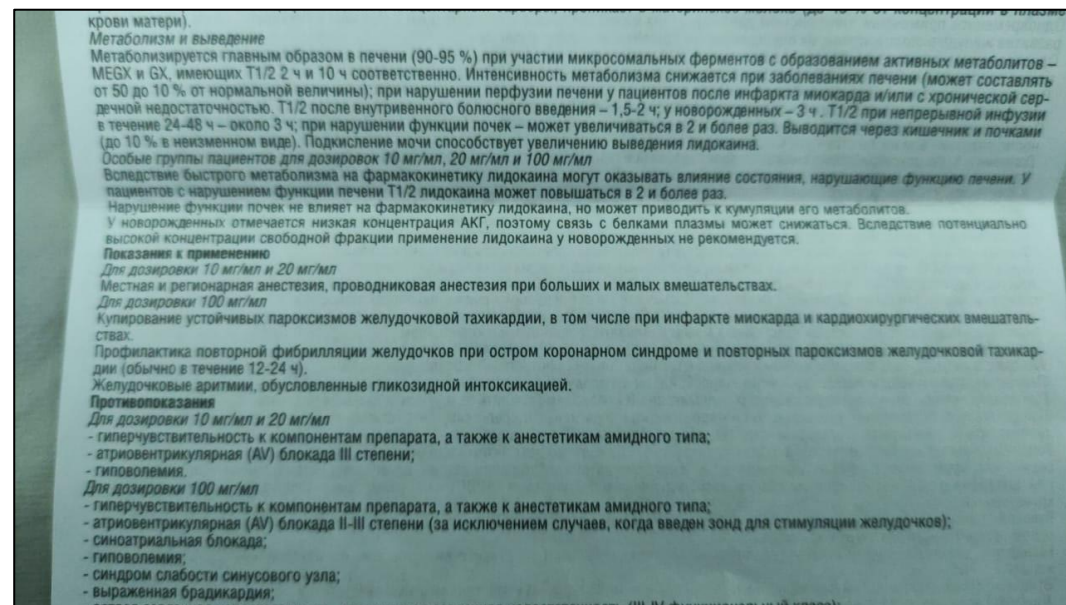
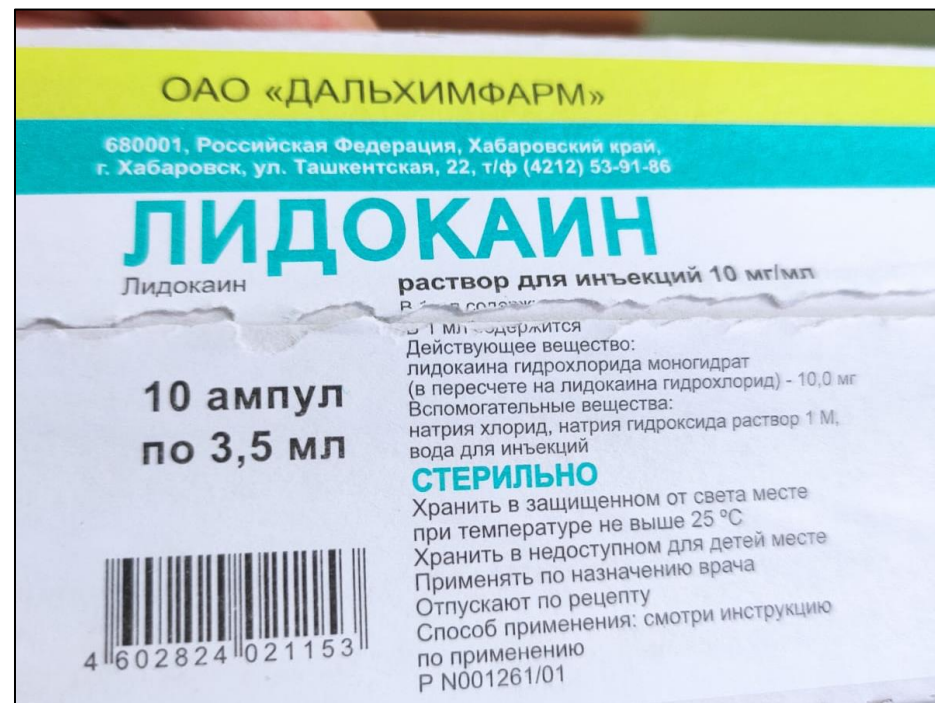
14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент

Д.В. Заболотский

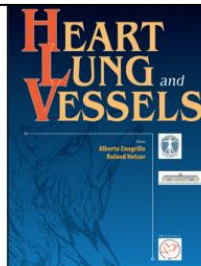
Санкт-Петербург – 2021



Lidocaïne intraveineuse : une utilisation croissante, mais pourtant hors AMM



Intravenous lidocaine: An increasing but unauthorized prescription



LETTER TO THE EDITOR

Heart, Lung and Vessels. 2014; 6(2): 137-138

Systemic intravenous lidocaine for perioperative pain management: a call for changing indications in the package sheet

P. Grassi, G.M. Bregant, M. Crisman

Department of Anesthesia and Intensive Care, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste, Italy

137




Drugs (2018) 78:1229–1246
<https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>

REVIEW ARTICLE



Perioperative Use of Intravenous Lidocaine

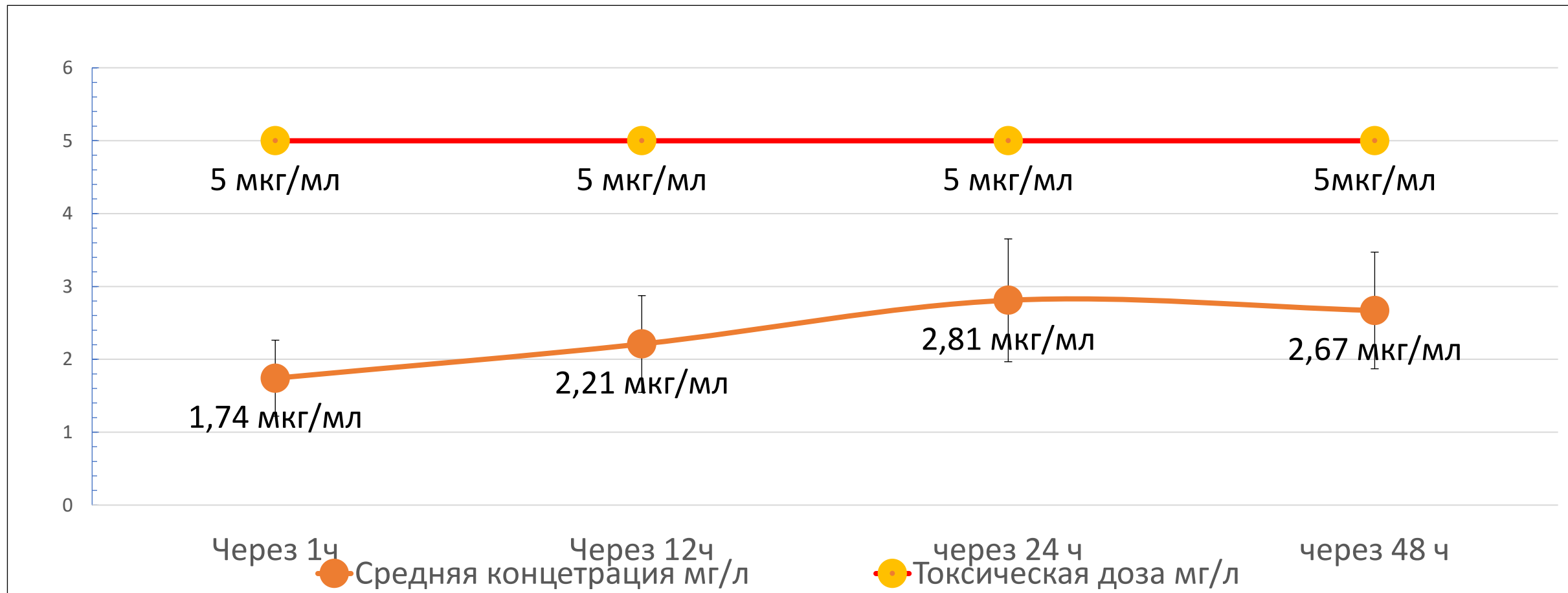
Marc Beaussier¹  · Alain Delbos² · Axel Maurice-Szamburski³ · Claude Ecoffey⁴ · Luc Mercadal⁵

Published online: 16 August 2018
© Springer Nature Switzerland AG 2018

Для проявления таких неврологических осложнений как **конвульсии** внутривенно необходимо ввести около **8 мг/кг** что соответствует плазматической величине около **15 мкг/мл**

Первые признаки кардиотоксичности наблюдались при концентрации в плазме крови выше **21 мкг/мл**

Средняя концентрация лидокаина в плазме при инфузии 1 мг/кг/час (газовая хроматография с масс-селективным детектором)



Central nervous system toxicity

Cardiovascular system toxicity

DEATH



Ventricular arrest

Respiratory arrest

Cardiac arrhythmias

Coma

Myocardial depression

Convulsions

Loss of consciousness

Muscle twitching

Slurred speech

Tinnitus

Light headedness


Tingling tongue/lips

Plasma lidocaine concentration ($\mu\text{g ml}^{-1}$)



Guidelines

The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety

I. Foo,¹ A. J. R. Macfarlane,² D. Srivastava,³ A. Bhaskar,⁴ H. Barker,⁵ R. Knaggs,⁶ N. Eipe⁷ and A. F. Smith⁸ 

- Внутривенный лидокаин следует рассматривать как лекарство "высокого риска".
- Внутривенная инфузия лидокаина должна быть одобрена внутрибольничными локальными стандартами
- Индивидуальное клиническое решение должно приниматься с должным информированным согласием



ISSN 1993-6508 (Print)
ISSN 2687-1394 (Online)

**Регионарная
анестезия**
и лечение острой боли

Том 15 | Выпуск 1 | 2021

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

«Регионарная анестезия и лечение острой боли» входит в рекомендуемый ВАК перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук по группам специальностей «клиническая медицина, анестезиология и реаниматология».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Vol. 15 (1) 2021

Регионарная анестезия и лечение острой боли

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2021-15-1-45-51>

ПРОТОКОЛ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ЛИДОКАИНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

© Е.Ю. Фелькер, Д.В. Заболотский, В.А. Корячкин

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Mitigation of Direct Neurotoxic Effects of Lidocaine and Amitriptyline by Inhibition of p38 Mitogen-activated Protein Kinase In Vitro and In Vivo

Philipp Lirk, M.D.,* Ingrid Haller, M.D.,† Robert R. Myers, Ph.D.,‡ Lars Klimaschewski, M.D.,§ Yi-Chuan Kau, M.D.,|| Yu-Chun Hung, M.D.,|| Peter Gerner, M.D.#

Местные анестетики способны приводить к фрагментации ДНК и разрушать мембранный потенциал в митохондриях, что способствует расцеплению окислительного фосфорилирования и может привести к апоптозу.

Спазм сосудов связанный с прямым действием МА **уменьшает приток** крови к нервам, что потенциально **приводит к ишемической травме**

Механизм повреждения клеток

Внешние воздействия

Внутренние воздействия

Клетка

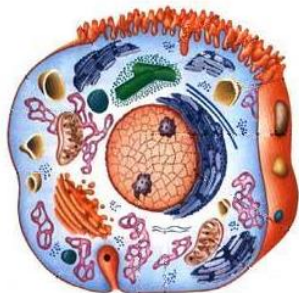
~~цитофлавин~~



Клетка компенсирует последствия воздействий

Клетка не может компенсировать последствия воздействий, в результате чего нарушаются функции клеток и развивается патология (заболевание)

Обычная работа



~~Нарушение обеспечения клетки питанием и O₂~~

~~Состояние гипоксии~~

~~Ускорение свободно-радикальных процессов (в частности ПЮЛ)~~

~~Нарушение целостности мембран клетки~~

~~Включение механизма самоуничтожения~~

~~Гибель клетки~~



Легкая окисляемость янтарной кислоты, массивный поток восстановительных эквивалентов от янтарной кислоты в дыхательную цепь митохондрий, возможность дополнительных путей

«подтока» янтарной кислоты в цикл трикарбоновых кислот и способность янтарной кислоты монополизовать дыхательную цепь делают этот **субстрат незаменимым при энергетическом обеспечении организма**

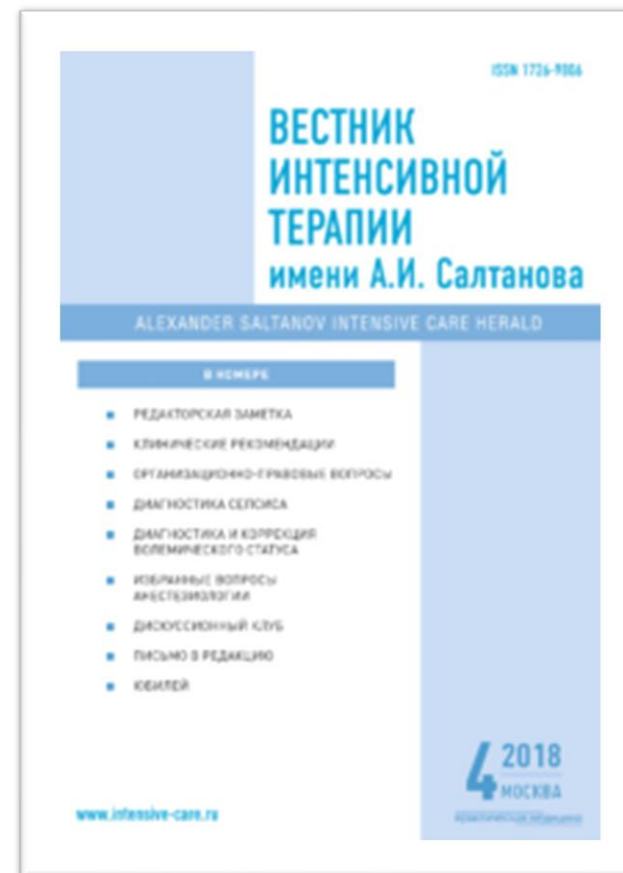
Применение Цитофлавина для профилактики и лечения ПОКД

«ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ»

А.В. ЛУГОВОЙ, М.В. ПАНТЕЛЕЕВА, Е.Д. НАДЬКИНА,

А.М. ОВЕЗОВ

ДЕТЯМ 1-Й ГРУППЫ (N=30) ПРОВОДИЛИ ИНТРАОПЕРАЦИОННУЮ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЮ ЦИТОФЛАВИНОМ (ВНУТРИВЕННО В ДОЗЕ 0,25 МГ/КГ В МИНУТУ ПО СУКЦИНАТУ (ШПРИЦЕВОЙ НАСОС) НЕПОСРЕДСТВЕННО С МОМЕНТА НАЧАЛА ОПЕРАЦИИ ДО ЕЕ ОКОНЧАНИЯ;



- **ЦИТОФЛАВИН** применяют внутривенно капельно в разведении на 100–200 мл 5–10 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Скорость введения 3–4 мл/мин.
- При токсической и гипоксической энцефалопатии препарат вводят в объёме 10 мл на введение два раза в сутки через 8–12 часов в течение 5 дней.
- При коматозном состоянии – в объёме 20 мл на введение в разведении на 200 мл раствора декстрозы.
- При посленаркозном угнетении сознания – однократно в тех же дозах.
- В терапии гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения вводят по 20 мл препарата в разведении на 200 мл 5 % раствора декстрозы за 3 дня до операции, в день операции, в течение 3 дней после операции.

Кетамин

- Внутривенная инфузия **кетамин** может использоваться в качестве компонента **мультимодальной аналгезии** (Уровень достоверности доказательств - 1; уровень убедительности рекомендации - A)
- Антагонисты NMDA-рецепторов предотвращают развитие острой **толерантности к опиоидам**, а также **индуцированной гипералгезии**, связанной с использованием опиоидов быстрого действия (Уровень достоверности доказательств - 1; уровень убедительности рекомендации - A)
- Профилактика гипералгезии индуцированной опиоидами внутривенная инфузия в дозе 5 (2-10) мкг/кг/мин снижает частоту формирования **постоперационного болевого синдрома** (Уровень достоверности доказательств – (уровень убедительности рекомендации - B)

Профилактика гипералгезии индуцированной опиоидами : болюс 0,25 мг/кг, последующая инфузия в дозе 5 (2-10) мкг/кг/мин

Schwarz ES. Low-dose ketamine safely reduces acute pain in the ED with a more rapid and shorter effect than morphine. Ann Intern Med. 2024 Apr 2;180(4):e10.7326/J24-0017. Epub ahead of print. PMID: 38560909.

Болюсное введение во время индукции 12,5 мг с последующей инфузией 2-3 мкг/кг/в мин

- **Низкие дозы кетамина** по сравнению с морфином при лечении острой боли в отделениях неотложной помощи. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований.
- Кетамин имеет анальгетический эффект на ранних стадиях после лечения. По сравнению с морфином кетамин имел меньшую частоту побочных эффектов.
- Позволяет преодолеть толерантность к опиоидам
- Усиливает анальгетический эффект опиоидов

Review Article

Role of ketamine for analgesia in adults and children

**Nalini Vadivelu, Erika Schermer¹, Vijay Kodumudi², Kumar Belani³, Richard D Urman⁴,
Alan David Kaye⁵**

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT 06520, ¹Program of Applied Translational Research, Yale University, New Haven, CT 06510, ²University of Connecticut, College of Liberal Arts and Sciences, Storrs, CT, ³Department of Anesthesiology, University of Minnesota Children's Hospital, Minneapolis, MN 55454, ⁴Department of Anesthesiology, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, ⁵Department of Anesthesiology and Pharmacology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

Многочисленные исследования и систематические обзоры мета-анализов указывают на **выраженное анальгетическое свойство кетаминa**, используемого в субанестетических дозах в/в. Отмечено, что он **препятствует** развитию **гипералгезии и аллодинии**. В низких дозах, кетамин **не приводит к серьезным осложнениям**, а также **позволяет сократить** частоту развития опиоид индуцированных **тошноты и рвоты**. Поэтому, кетамин может быть полезным дополнением в лечении послеоперационной боли. Необходимы дополнительные исследования для определения роли кетаминa в раннем послеоперационном периоде, а так же профилактики и лечения хронической боли.

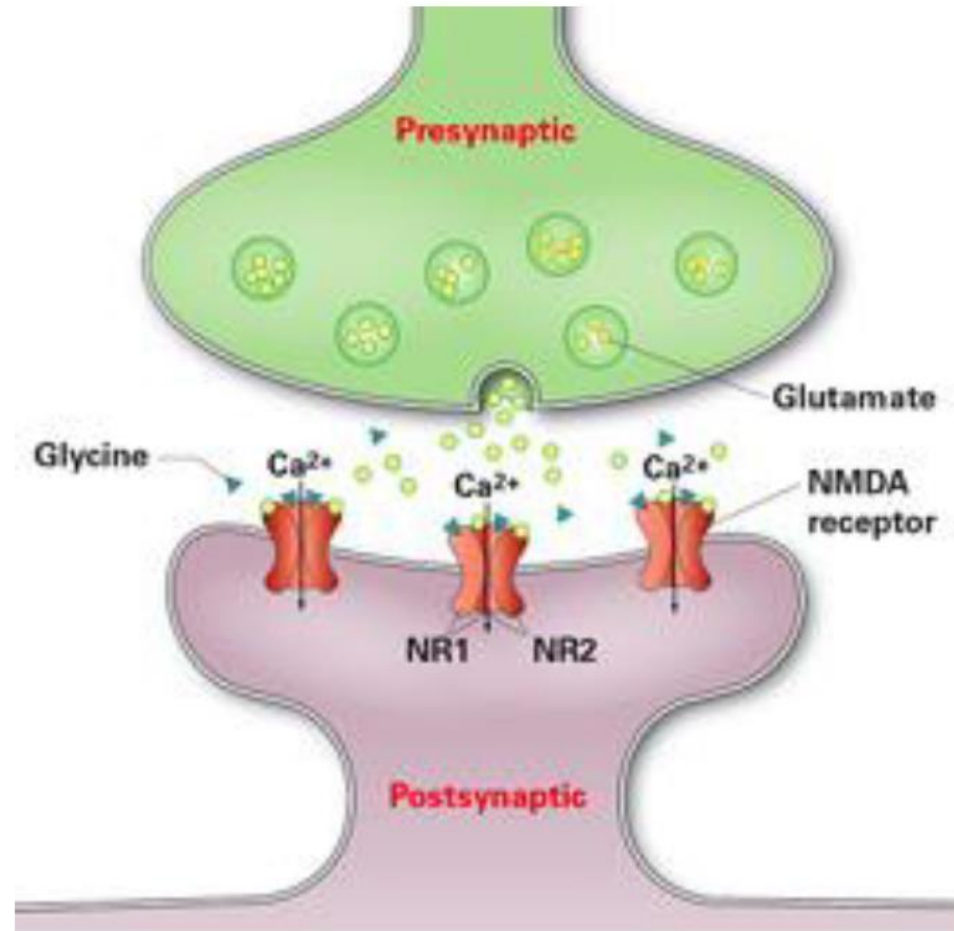
Габапентиноиды

- Назначение габапентина и прегабалина в периоперационный период **снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в опиоидных анальгетиках, уменьшает частоту тошноты и рвоты, кожного зуда и затруднений мочеиспускания, но повышает риск избыточной седации** (Уровень достоверности доказательств – 1 уровень убедительности рекомендации - A)
- Рекомендовано рассматривать вопрос об использовании **габапентина** или **прегабалина** в качестве **компонента мультимодальной анальгезии** (Уровень достоверности доказательств – 2 уровень убедительности рекомендации - A)
- Целесообразно использовать **габапентин** и **прегабалин** при наличии в структуре **острой боли нейропатического компонента** (Уровень достоверности доказательств – 3 уровень убедительности рекомендации - B)

Механизм действия

Связывается с $\alpha 2$ -дельта субъединицами пресинаптических Ca^{2+} каналов задних рогов спинного мозга, ограничивая вход Ca^{2+} в клетку

За счет этого ограничивается выход из нервных окончаний глутамата, который активирует NMDA-рецепторы



Systematic Reviews and Meta-analyses (2019 Jan 16;8(1):24. doi: 10.1186/s13643-018-0906-3.

Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: protocol of a systematic review and meta-analysis.

Verret M^{1,2}, Lauzier F^{1,2,3}, Zarychanski R⁴, Savard X², Cossi MJ², Pinard AM¹, Leblanc G¹, Turgeon AF^{5,6,7}.

Продолжаем продолжать...

Американское общество боли рекомендует использование габапентиноидов в течении периоперационного периода, но доказательная база этих рекомендаций слабая...

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine

Effectiveness of combined pregabalin and celecoxib for treatment of acute postoperative pain

A meta-analysis and systematic review

Jing-Mei Ni, PhD^a, Xuan Zhu, MD^a, Ping Wang, PhD^{a,*}

Medicine (2022) 101:52

Комбинация **прегабалина** и **целекоксиба** эффективна для уменьшения послеоперационной боли и потребности в наркотических средствах после операции.

Габалентин 600 мг per os за 2 часа до операции. После 900-1200 мг/сутки (8-10 суток)

Нефопам - неопиоидный анальгетик центрального действия

- Подавляет обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина в синапсах, усиливает возбуждающие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния

- Моделирует глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых каналов ингибируя активность NMDA рецепторов

Разовая доза 20 мг максимальная суточная доза 120 мг

Дексмедетомидин

European Journal of Pharmacology, 150 (1988) 9–14
Elsevier

EJP 50268

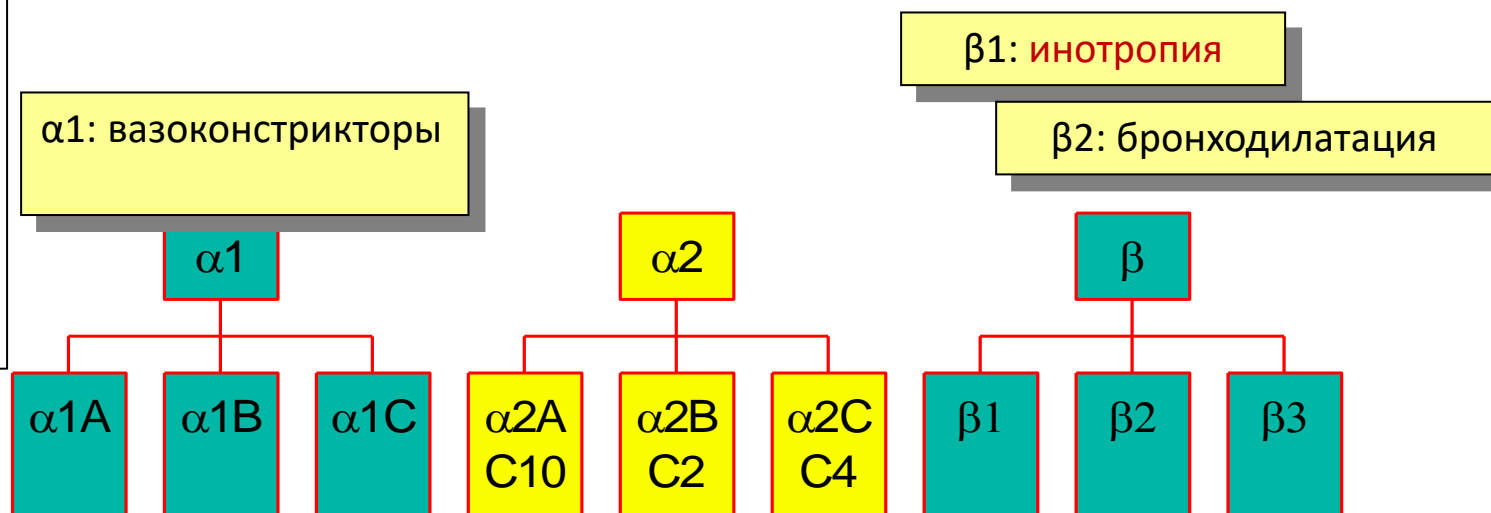
Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist

Raimo Virtanen *, Juha-Matti Savola ¹, Veijo Saano ² and Leena Nyman

Farmos Group Ltd., Research Center, Turku, ¹ Department of Pharmacology, University of Oulu, and ² Department of Pharmacology and Toxicology, University of Kuopio, Finland

Received 23 November 1987, revised MS received 11 February 1988, accepted 1 March 1988

9



ДЕХ - фармакологически является полным агонистом α_2 -АР в 1600 раз большей селективностью по отношению к α_2 -рецепторам в сравнении с α_1 -рецепторами, не обладающим подтиповой селективностью к А -, В - и С - подтипам рецепторов

Дексмететомидин

- Подавляет высвобождение норадреналина, что вызывает гиперполяризацию мембран, препятствуя передаче ноцицептивных импульсов в кору головного мозга
- Оказывает дозозависимое влияние на периферическую НС вызывая подавление активности ноцицептивных С и А α - волокон



Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Schnabel A, Reichl SU, Poepping DM, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK.

Paediatr Anaesth.
2013;23(2):170–179.
doi:10.1111/pan.12030

Эффективность и безопасность интраоперационного применения дексмедетомидина при острой послеоперационной боли у детей: мета-анализ.

Анализ 11 РКИ - – 434 ребенка получали DEX, 440 - контрольная группа.

В сравнении с плацебо дети, получавшие DEX, продемонстрировали снижение потребления морфина в п/о периоде (OR =0.4; 95% ДИ: 0.26–0.62; P < 0.00001) и уровня п/о боли (OR =0.51; 95% ДИ: 0.32–0.81; P = 0.004).

Вывод: Этот мета-анализ показал более низкий риск возникновения послеоперационной боли и необходимость в п/о опиоидах после интраоперационного применения DEX vs плацебо или опиоиды у детей, перенесших хирургическую операцию. Однако влияние DEX на п/о потребление опиоидов менее очевидно.

The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia

Santhanam Suresh, MD, Claude Ecoffey, MD,† Adrian Bosenberg, MB, ChB, FFA(SA),‡
Per-Anne Lonnqvist, MD,§ Gildasio S. de Oliveira Jr, MD, MSc,|| Oscar de Leon Casasola, MD,**
José de Andrés, MD, PhD,†† and Giorgio Ivani, MD‡‡*

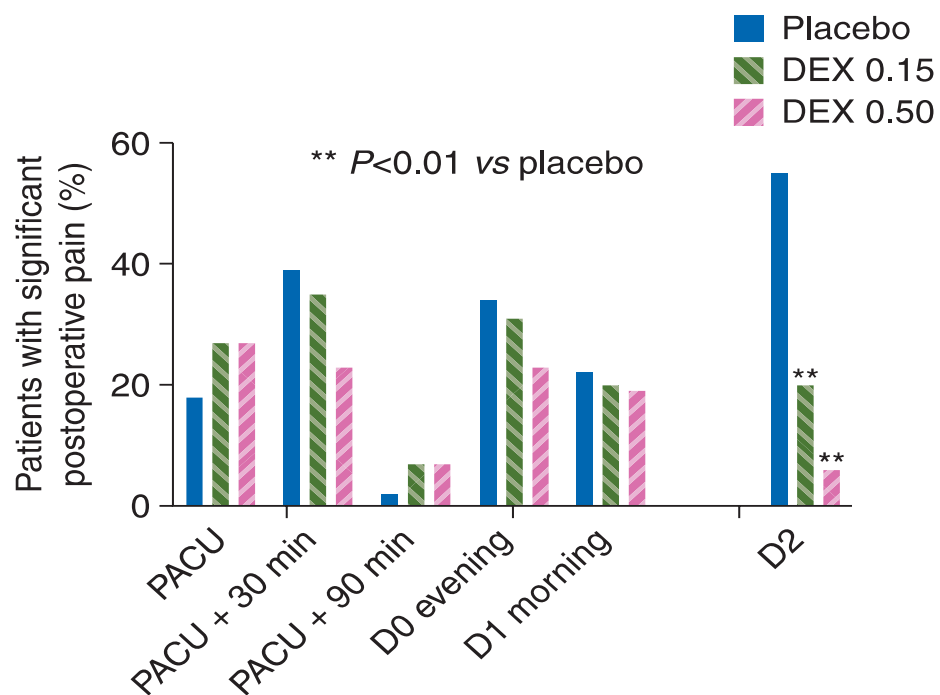
Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 43, Number 2, February 2018

Дексмедетомидин использовался для продления послеоперационной аналгезии **в качестве адъюванта при нейроаксиальной блокаде** (т.е. каудальном блоке). Поскольку данные о токсичности очень ограничены у детей, доза должна быть минимально необходимой для достижения преимуществ и сведения к минимуму возможных побочных эффектов. (Доказательность A2)

Агонисты альфа-2 адренорецепторов (например, **дексмедетомидин**) могут использоваться в качестве адъювантов для увеличения продолжительности блока **периферических нервов у детей**. Поскольку данные о токсичности очень малы у детей, используемая доза должна быть минимально необходимой для достижения преимуществ и минимизировать потенциальные неблагоприятные последствия. (Доказательность A1)





Effect of dexamethasone on nausea, vomiting, and pain in paediatric tonsillectomy

V. Hermans^{1*}, F. De Pooter¹, F. De Groote¹, S. De Hert² and P. Van der Linden¹



Выводы. Однократная инъекция **дексаметазона** (0,15-0,5мг/кг) во время индукции в наркоз была эффективной для снижения частоты послеоперационной **тошноты и рвоты** и **уровня боли** на второй день после операции.

BMJ Open Paracetamol, ibuprofen and dexamethasone for pain treatment after total hip arthroplasty: protocol for the randomised, placebo-controlled, parallel 4-group, blinded, multicentre RECIPE trial

Joakim Steiness ,^{1,2} Daniel Hägi-Pedersen ,^{3,4} Troels Haxholdt Lunn,^{4,5} Martin Lindberg-Larsen,^{6,7} Ben Kristian Graungaard,⁸ Lars Hyldborg Lundstrom,⁹ Peter Lindholm,¹⁰ Stig Brorson ,^{4,11} Manuel Josef Bieder,¹² Torben Beck,¹³ Michael Skettrup,¹⁴ Adam Gregers von Cappeln,¹⁵ Kasper Højgaard Thybo ,¹ Kasper Smidt Gasbjerg,² Søren Overgaard,^{4,13} Janus Christian Jakobsen,^{7,16} Ole Mathiesen^{1,4}

Lancet Rheumatol. 2024 Apr;6(4):e205-e215. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00020-1.

У взрослых, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, комбинация парацетамола, ибупрофена и дексаметазона имела самое низкое потребление морфина в течение 24 часов после операции и наиболее благоприятный профиль нежелательных явлений с более низкой частотой серьезных и несерьезных нежелательных явлений

Efficacy of flupirtine for postoperative pain: A systematic review and meta-analysis

*Samarjit Dey, Indubala Maurya¹, Ayush Lohiya², Prateek Arora³,
Rizwan Suliankatchi Abdulkader⁴, Sairem Mangolnganbi Chanu⁵*

Departments of Anaesthesiology and ⁵Obstetrics and Gynaecology, All India Institute of Medical Sciences, Mangalgi, Andhra Pradesh, ⁴Departments of Anaesthesiology and ²Public Health, Kalyan Singh Super Specialty Cancer Institute, Lucknow, Uttar Pradesh, ³Department of Anaesthesiology, All India Institute of Medical Sciences, Raipur, Chhattisgarh, ⁴Scientist-D, ICMR-National Institute of Epidemiology, Chennai, Tamil Nadu, India 2023 Indian Journal of Anaesthesia | Published by Wolters Kluwer - Medknow

Периоперационное введение **флупиртина** не превосходит другие наиболее часто используемые анальгетики и плацебо для лечения послеоперационной боли.

Активатор K^+ каналов в нейронах и непрямой антагонист NMDA рецепторов

Тафалгин

eLIBRARY ID: 49615864

EDN: CIOFLV



DOI: 10.17116/onkolog20221105138

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ТАФАЛГИН У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

АБУЗАРОВА Г.Р.* ¹, **КОСОРУКОВ В.С.** ², **ГАМЗЕЛОВА О.Ю.** ³, **САРМАНАЕВА Р.Р.** ¹,
БРАЖНИКОВА Ю.В. ¹

Высокая специфичность препарата Тафалгин к μ_1 -опиоидным рецепторам и наличие антиноцицептивного действия вследствие торможения кальциевых каналов обеспечивает высокую удельную активность вещества, а также минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, отсутствие эйфорического действия, привыкания, низкий наркотенный потенциал при многократном введении.

Регионарная анальгезия

Инфильтрационная анальгезия мягких тканей

- Рекомендуется проводить локальную инфильтрацию тканей в области разреза местными анестетиками при тех хирургических вмешательствах, в отношении которых доказана эффективность данной методики

Уровень достоверности доказательств – 1 (уровень убедительности рекомендации - В)

Инфильтрационная анестезия имеет эквивалентную эффективность эпидуральной блокаде для контроля боли после протезирования коленного сустава и показывает увеличение диапазона движений и снижение возникновения тошноты и продолжительность пребывания в больнице.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Local infiltration anesthesia versus epidural analgesia for postoperative pain control in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis

Chen Li, Ji Qu, Su Pan and Yang Qu*

Journal of Orthopaedic Surgery and Research (2018) 13:112

На правах рукописи

ГЕРАСЬКОВ
ЕВГЕНИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЫСОКООБЪЕМНОЙ
ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2018

Таблица 6. Выбор блокады в зависимости от зоны хирургического вмешательства

| Область операции | Методика |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Плечо | БПС (межлестничный доступ) |
| Локтевой сустав, предплечье, кисть | БПС (надключичный доступ) |
| Верхняя конечность (дистальнее верхней трети плеча) | БПС (нижнеключичный доступ) |
| Предплечье, кисть | БПС (подмышечный доступ) |
| Грудная клетка | Торакальная паравертебральная блокада |
| Срединная лапаротомия | Блокада влагалища прямой мышцы живота (двусторонняя); блокада поперечного пространства живота — ТАР-блок (двусторонний) |
| Открытая аппендэктомия | ТАР-блок |
| Открытая холецистэктомия | ТАР-блок |
| Гистерэктомия/кесарево сечение (доступ по Пфанненштилю) | Подвздошно-паховый и подвздошно-подчревный (двусторонний); ТАР-блок (двусторонний) |
| Паховая грыжа | Подвздошно-паховый и подвздошно-подчревный; ТАР-блок |
| Пупочная грыжа | Блокада влагалища прямой мышцы живота (двусторонняя) |
| Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов | Блокада поясничного сплетения, блокада бедренного нерва (протезирование коленного сустава) |
| Нижняя конечность | Блокада седалищного нерва |
| Бедро | Блокада поясничного сплетения или илеофасциальная блокада |
| Колено | Блокада поясничного сплетения, блокада бедренного нерва |
| Нижняя треть голени, голеностопного сустава, стопы | Блокада ветвей седалищного нерва на уровне подколенной ямки |
| Голеностопный сустав | Катетеризация седалищного нерва до его бифуркации в нижней трети бедра |

БПС — блокада плечевого сплетения.

Регионарная анальгезия

Продленные блокады периферических нервов и сплетений

- Рекомендуется использовать **продлённые периферические блокады** местными анестетиками в тех ситуациях, когда потребность в обезболивании превышает длительность эффекта их однократного введения.

Уровень достоверности доказательств – 1 (уровень убедительности рекомендации – А)



Таблица 6. Выбор блокады в зависимости от зоны хирургического вмешательства

| Область операции | Методика |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Плечо | БПС (межлестничный доступ) |
| Локтевой сустав, предплечье, кисть | БПС (надключичный доступ) |
| Верхняя конечность (дистальнее верхней трети плеча) | БПС (нижнеключичный доступ) |
| Предплечье, кисть | БПС (подмышечный доступ) |
| Грудная клетка | Торакальные блокады |
| Срединная лапаротомия | Срединная блокада |
| Открытая аппендэктомия | Срединная блокада |
| Открытая холецистэктомия | Срединная блокада |
| Гистерэктомия/кесарево сечение (по-штилю) | Срединная блокада; подчревный (двусторонний); ТАР-блок |
| Панкреатическая операция | Срединная блокада; подчревный и подвздошно-подчревный; ТАР-блок |
| Операция на тазобедренном суставе | Блокада лагагища прямой мышцы живота (двусторонняя) |
| Операция на коленном суставе | Блокада поясничного сплетения, блокада бедренного нерва (протезирование коленного сустава) |
| Операция на голеностопном суставе | Блокада седалищного нерва |
| Операция на стопе | Блокада поясничного сплетения или илеофасциальная блокада |
| Операция на голени, голеностопного сустава, стопы | Блокада поясничного сплетения, блокада бедренного нерва |
| Операция на голеностопном суставе | Блокада ветвей седалищного нерва на уровне подколенной ямки |
| Операция на голеностопном суставе | Катетеризация седалищного нерва до его бифуркации в нижней трети бедра |

Показания: длительные и травматические вмешательства на верхних, нижних конечностях и туловище требующие обезбоживания более 24 часов. Для обеспечения длительной послеоперационной аналгезии (48-72 ч.) и проведения реабилитационных мероприятий

БПС — блокада плечевого сплетения.

Регионарная анальгезия

Послеоперационная эпидуральная анальгезия

- Рекомендуется использовать методы нейроаксиальной анальгезии при обширных торакальных и абдоминальных операциях, особенно у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых, легочных осложнений и кишечной непроходимости.

Уровень достоверности доказательств – 1 (уровень убедительности рекомендации – А)

Послеоперационное обезболивание в отдельных областях хирургии

- **Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии**
- **Послеоперационное обезболивание в торакальной хирургии**
- **Послеоперационное обезболивание в кардиохирургии**
- **Послеоперационное обезболивание в гинекологии**
- **Послеоперационное обезболивание при вмешательствах на позвоночнике**
- **Послеоперационное обезболивание при вмешательствах на нижних конечностях**
- **Реабилитация**

Так, что же с методическими рекомендациями?

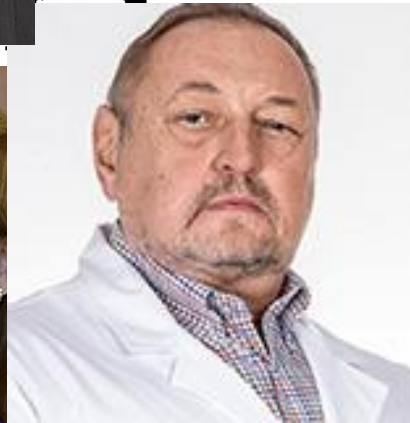
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

МКБ 10: **R52.0 – R52.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2019 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»





ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

от 27 октября 2023 г. № 1799

МОСКВА

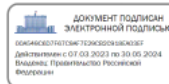
Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации

В соответствии со статьей 37 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" Правительство Российской Федерации **п о с т а н о в л я е т** :

1. Утвердить прилагаемые требования к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации.

2. Настоящее постановление вступает в силу с 1 сентября 2024 г.

Председатель Правительства
Российской Федерации



М.Мишустин

УТВЕРЖДЕНЫ
постановлением Правительства
Российской Федерации
от 27 октября 2023 г. № 1799

ТРЕБОВАНИЯ

к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации

Включение зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата (далее - лекарственный препарат), применяемого в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается при условии соответствия не менее чем одному из следующих требований:

эффективность и безопасность применения лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, подтверждаются опубликованными в научных изданиях данными научных исследований и (или) описаниями клинических случаев, размещенных в базе данных Российского индекса научного цитирования и (или) в международных базах данных "Scopus" или "Web of Science", в отношении каждого отступления от инструкции по его применению в части показаний к применению, и (или) режима дозирования, и (или) способа применения, и (или) взаимодействия с другими лекарственными препаратами и других видов взаимодействия;

указание на эффективность и безопасность применения лекарственного препарата подтверждается его включением в рекомендации, принятые международными профессиональными организациями.

Благодарю за внимание!