

В.М. Бобирьов, Т.А. Петрова, Г.Ю. Островська

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ
(ФАРМАКОТЕРАПІЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ)

**Допущено Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти
МОЗ України як підручник для студентів медичних і стоматологічних
факультетів вищих медичних навчальних закладів
III-IV рівнів акредитації**

Полтава-2003

ББК 54.1я73:52.81я73
УДК 616.1/4:615.45

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ (ФАРМАКОТЕРАПІЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ) / В.М. Бобирьов, Т.А. Петрова, Г.Ю. Островська. - 2003. - с213 с.

Рецензенти: член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки України, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри загальної і клінічної фармакології Одеського державного медичного університету **Валентин Йосипович Кресюн**
завідувач відділу фармакології серцево-судинних засобів Інституту фармакології і токсикології АМН України, професор, доктор медичних наук **Микола Антонович Мохорт**.

Проблема болю і її лікування має виняткову соціальну значимість для суспільства і до теперішнього часу цілком не вирішена, тому питання створення і раціонального використання ефективних болезаспокійливих засобів нині дуже актуальні.

У підручнику міститься фундаментальний матеріал з історії розвитку вчення про біль, причини і механізми його розвитку, класифікації й основні характеристики больових синдромів. Значна увага приділена психогенним аспектам виникнення і переносимості болю. Викладені фармакокінетика і фармакодинаміка основних груп анальгетиків, місцевих і загальних анестетиків, а також інформація про препарати різних фармакологічних груп, використовуваних для лікування больового синдрому. У підручнику представлені сучасні підходи до лікування і профілактики больових синдромів різного генезу і локалізації, викладені варіанти і схеми їхньої комбінованої фармакотерпії. Навчальний посібник містить клініко-фармакологічні характеристики лікарських препаратів, що зарекомендували себе в клініці (трамадол, німесулід, кеторолак, кетопрофен, солпадеїн та ін.), вказівки щодо їх застосування, порівняльні характеристики. Представлені способи місцевого застосування засобів з анальгезуючою дією, а також форми випуску наркотичних і ненаркотичних анальгетиків, їхні комерційні назви, склад комбінованих препаратів.

Підручник призначений для студентів медичних і стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів, лікарів-інтернів, а також лікарів різних спеціальностей, що використовують у клінічній практиці лікарські засоби з анальгезуючою дією.

Допущено Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як підручник для студентів медичних і стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації

ЗМІСТ

Список скорочень	4
Передмова	6
Розділ 1. ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ БОЛЮ	10
1.1. Історія вчення про біль	10
1.2. Визначення болю	15
1.3. Психологічні аспекти больового синдрому	16
Розділ 2. ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ БОЛЮ	22
2.1. Класифікація видів болю	22
2.2. Патогенез болю	32
Розділ 3. ЗАСОБИ, ЗАСТОСОВУВАНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ	46
3.1. Класифікація засобів, які застосовують для лікування больового синдрому	46
3.2. Ненаркотичні анальгетики	48
3.3. Наркотичні анальгетики	71
3.4. Місцеві анестетики	100
3.5. Засоби для наркозу (загальні анестетики)	113
3.6. Препарати різних фармакологічних груп, які мають анальгетичну активність	128
Розділ 4. ФАРМАКОТЕРАПІЯ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ	140
4.1. Сучасні підходи до комбінованого знеболювання	140
4.2. Немедикаментозні методи усунення больового синдрому	148
4.3. Патогенез і фармакотерапія травматичного шоку	149
4.4. Фармакотерапія головного болю	156
4.5. Фармакотерапія кардіалгій	160
4.6. Фармакотерапія больових синдромів різного генезу	169
4.7. Лікування хронічного болю в онкологічних хворих	179

4.8	Препарати, які мають анальгезуючі властивості для місцевого застосування	188
Розділ 5.	ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В СТОМАТОЛОГІЇ. ПРИНЦИПИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ	194
6.	ДОДАТОК	211
6.1.	Характеристика лікарських препаратів, які застосовують для лікування больового синдрому	211
6.2.	Перелік лікарських препаратів, які мають анальгезуючі властивості	225
6.3.	Лікарські засоби і речовини з наркотичною дією	232
6.4.	Форми випуску наркотичних анальгетиків	233
6.5.	Наркотичні засоби рослинного походження, заборонені для застосування в медицині	234
6.6.	Використана термінологія	237
6.7.	Перелік препаратів	239
	ВИСНОВКИ	260
	ЛІТЕРАТУРА	266

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ:

АА – атараланальгезія

АКТГ – адренкортикотропний гормон

амп. – ампула

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

АТ – артеріальний тиск

в/в – внутрішньовенне введення

в/м – внутрішньом'язове введення

в/ш – внутрішньошкірне введення

год – година

АСК – ацетилсаліцилова кислота

ГАМК – гаммааміномасляна кислота

ГОМК – гаммаоксимасляна кислота

ГЄБ – гематоенцефалічний бар'єр

ГКС – глюкокортикостероїди

ГНН – гостра ниркова недостатність

ІМ – інфаркт міокарда

Ін'єкц. – ін'єкція

КПА – контрольована пацієнтом анальгезія

ЛС – лікарські засоби

Міс. – місяць

МАО – моноамінооксидаза

мм рт. ст. – міліметрів ртутного стовпчика

НЛА – нейрорептанальгезія

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

ПАБК – параамінобензойна кислота

ПГЄ₂ – простагландини типу Є₂

ПНА – периферичні ноцицептивні аференти

п/ш – підшкірне введення

р-н – розчин

сек – секунда

СН – серцева недостатність

Табл. – таблетка

Уд/хв – удари в хвилину

хв – хвилина

ХБС – хронічний больовий синдром

ЦОГ – циклооксигеназа

ПЕРЕДМОВА

Біль – одна з найбільш складних і недостатньо вивчених проблем медицини. Феномен болю обумовлений багатогранністю механізмів його виникнення за різних патологічних процесів і станів, що залежать у свою чергу від психологічних особливостей особистості хворого і соціальних факторів.

Біль відомий як сигнал неблагополуччя, застереження (образно - "сторожовий пес") для організму. Його виникнення свідчить про порушення вітальних функцій людини і вказує на ушкоджену ділянку. У цілому біль відіграє позитивну роль, тому що охороняє організм від небезпеки, подовжує життя більшою мірою, ніж укорочує його неприємними відчуттями. Усе це дає підстави вважати біль цінним надбанням еволюції живого світу. Однак, він становить собою і самостійне патологічне явище, стресову перешкоду для нормального функціонування організму, особливо якщо набуває затяжного характеру.

Визначення феномена болю протягом багатьох років змінювалося і вдосконалювалося. Комітет Міжнародного товариства дослідження болю (IASP) трактує біль як неприємне сенсорне й емоційне відчуття, пов'язане з наявним або загрозливим ушкодженням тканин. Біль завжди суб'єктивний. Кожен індивідuum з'ясовує значення цього терміна завдяки досвіду, найчастіше пов'язаного з травмами, отриманими в ранньому віці. Зважаючи на визначення болю, можна виділити два головні його компоненти: соматичний (сенсорний) і психічний (емоційний), що свідчить про необхідність у виборі фармакотерапії ретельного врахування ролі обох складових механізму розвитку больового синдрому.

Усі відповідні реакції на гострий і хронічний біль матеріально детерміновані і мають визначений біологічний зміст. Біль активує функції практично всіх систем організму (нервову, ендокринну, серцево-судинну, видільну й ін.), включаючи їх у механізми швидкого і тривалого пристосування, репарації і регенерації. Біль – це додаткове навантаження на

організм. Страх і біль активують адренергічну нервову систему, визначають рівень виділення адреналіну, норадреналіну, а також глюко- і мінералокортикоїдів, антидіуретичного і соматотропного гормонів, спричиняють зміни практично всіх регуляторних систем організму. Біль викликає підвищення артеріального тиску, тахікардію, звуження кровоносних судин, збільшення хвилинного об'єму серця, підвищення збудливості міокарда, збільшення потреби міокарда в кисні, зміни з боку шлунково-кишкового тракту і сечовидільної системи, зниження імунітету, а також електрофізіологічні і морфологічні зміни, що можуть бути тривалішими, ніж сам біль. Інтенсивні або затяжні болі викликають у периферичній і центральній нервовій системі зміни, які можуть мати необоротний характер і призвести до ускладнень: нейрогенного запалення; залучення в контакт із болючецептивною системою симпатичного відділу нервової системи; пластичні зміни на рівні стовбура і спинного мозку; поширення больового ареалу на сусідні регіони. Хронічний больовий синдром, згідно з сучасними уявленнями, трактують як "больову хворобу".

Біль – це симптомокомплекс, який частіше змушує хворого звертатися до лікаря. Як приклад можна згадати головний біль, який є мультидисциплінарною медичною проблемою. Цей вид болю може бути першим і єдиним симптомом загального захворювання, від своєчасної діагностики і лікування якого залежить здоров'я, а іноді й життя хворого. Джерелом болю можуть бути різноманітні патологічні процеси в голові судинного, запального, пухлинного генезу. У багатьох випадках головний біль обумовлений замаскованою або явною депресією, що визначає нові підходи до фармакотерапії цього виду больового синдрому з обов'язковим застосуванням антидепресивних препаратів.

Найчастіше виявляється біль, пов'язаний із патологічними процесами в органах і тканинах щелепно-лицьової ділянки і особливо зубів. Причиною такого болю можуть бути запальні і травматичні процеси в зубах, пародонті, кістці, слинних залозах, суглобах, а також пухлини, рубці маніпуляції, які застосовуються щодо пацієнта в ортопедичній клініці. Біль у стоматологічній

практиці (у зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями ділянки) часто має інтенсивний, виражений характер з іррадіацією в прилеглі ділянки.

Протягом життя майже в кожній людині виникають поперекові болі, які можуть бути проявом як "простого" радикуліту, так і інших патологічних процесів у малому тазі і внутрішніх органах. Розпізнавання характеру больового синдрому цієї локалізації визначає успіх у його лікуванні. Серйозною проблемою, що вимагає подальшої розробки, є біль, пов'язаний із травматичним ушкодженням тканин. Унаслідок масивної аферентної імпульсації з місця ушкодження в деяких випадках можуть виникати тяжкі необоротні порушення функцій організму (травматичний шок), що ведуть до летального результату. Особливою тяжкістю больового синдрому характеризуються невралгічні болі (особливо лицьової ділянки). Больові синдроми можуть супроводжуватися неврологічним і психічним захворюванням або відображати запальні процеси нервової системи (менінгіт, мієліт та ін.). Тяжкі больові синдроми виникають при злоякісних новоутворах різної локалізації особливо за наявності метастазів у кістках. Лікування таких болів дуже ускладнене.

Особливо слід підкреслити актуальність розробки раціональних підходів до лікування післяопераційного больового синдрому. Об'єктивна статистика свідчить, що на сучасному рівні розвитку медичної науки адекватне післяопераційне знеболювання хворим у багатьох випадках не надається, тоді як цей вид болю є потужним чинником, що індукує розвиток хірургічної стрес-відповіді (сукупність ендокринних, метаболічних і запальних процесів із дисфункцією легеневої, серцево-судинної, шлунково-кишкової систем). З'являється все більше доказів про роль післяопераційного болю у формуванні хронічних больових синдромів.

Болі різної інтенсивності супроводжують пологи, ішемічну хворобу серця й інфаркт міокарда, ревматизм серця і суглобів, опіки, очні хвороби і патологічні стани, що зустрічаються в оториноларингології, гастроентерології, травматології та ін. Біль всюдисущий і універсальний, як симптом він наявний

при більшості захворювань, залишається незмінним суперником хворого і лікаря на шляху до одужання. Безсумнівно, прогрес у вивченні феномена болю буде визначати і прогрес медицини в цілому. Проблемність вивчення фармакологічної корекції болю зумовлена такими причинами:

1. Біль може виникати без ушкодження тканин і очевидних ознак патологічного процесу, а також найчастіше тривати після усунення патологічного вогнища.

2. Інтенсивність болю і його характер можуть не відповідати тяжкості захворювання.

3. Біль неминуче супроводжується емоційними процесами (страх, занепокоєння, депресія), з іншого боку, його індивідуальні прояви безпосередньо залежать від стану психічних функцій людини, що вимагає відповідних фармакологічних підходів із боку лікаря.

4. При важких тривалих болях у ноцицептивній системі відбуваються пластичні зміни, які визначають формування хронічного больового синдрому ("больової хвороби") і потребують самостійного лікування.

Оптимальне ведення пацієнтів із больовими синдромами вимагає від клініцистів глибоких знань про причини і механізми їхнього виникнення, сприйняття феномена болю з позицій сучасних поглядів на його формування, заснованих на розумінні єдності систем і функцій цілісного організму.

Створення ефективних болезаспокійливих засобів, диференційований підхід до лікування з урахуванням психологічної природи болю й особистісної реакції на нього – одне з актуальних завдань медицини. Проблема адекватного усунення болю нині далека від свого розв'язання. Однак сучасна медична наука досить розширила уявлення про біль, сформувалися визначені тактичні підходи до вибору знеболювальних препаратів у конкретних ситуаціях. Потрібно завжди пам'ятати про неприпустимість неконтрольованого застосування болезаспокійливих засобів хворим і особливо лікарем, що може призвести до посилення больового синдрому і розвитку залежності від ліків.

РОЗДІЛ 1. ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ БОЛЮ

1.1. Історія розвитку вчення про біль

Вчення про біль має таку ж тривалу історію розвитку, як і саме людство. Питання боротьби людини з болем своїми коренями іде в глибину століть. Тема болю невичерпна, до неї ведуть ще усні перекази старовини, древні міфи, висічені на камені або записані на старому пергаменті. Описові болю присвячені художні твори всіх часів і народів. Біль вивчали вчені, про нього писали поети, втілювали в мистецьких творах скульптори і художники. Створений самою природою в результаті еволюційного розвитку живих істот біль тривалий час у медицині сприймався як "справедлива кара божа" й усунення його не входило до завдань лікаря або ж зовсім заборонялося. Церква вчила, що не можна перемогти біль, оскільки він очищає тіло і рятує душу. Незважаючи на такі твердження, людина завжди прагнула перемогти біль. Усунення больових відчуттів – споконвічна мрія людства. Вся історія медицини свідчить про спроби знайти радикальний метод пригнічення болю. Древні греки користувалися з цією метою опієм або індійською мандрагорою. Найпоширенішою стала мандрагора - трав'яниста рослина, що росте в середземноморських країнах. Існують цілі трактати про беззаспокійливу дію цієї рослини, активним компонентом якої є атропін. Древні китайські лікарі застосовували індійську коноплю, опій. Паління тютюну з метою знеболювання було відоме кілька тисяч років тому жителям Індії і Китаю.

Основним досягненням у лікуванні болю було виділення морфіну з молочного соку голівок опійного маку, яке вперше здійснив німецький аптекар Фрідріх Сертюрнер у 1805 році. Для боротьби з болем морфін стали широко застосовувати на початку 19 століття після введення в медичну практику підшкірних ін'єкцій. Однак незабаром були виявлені побічні ефекти (насамперед звикання, яке настає вже через 2-3 тижні після систематичного вживання морфіну). У разі розвитку звикання звичайна доза, яка раніше зменшувала або усувала біль, стає недостатньою і виникає необхідність у її збільшенні. Часто за використання морфіну розвивається медикаментозна

залежність, що супроводжується розвитком стану ейфорії, в якому змінюється емоційний фон болю, не сприймаються труднощі й негаразди життя, людина ніби відмежовується від зовнішнього світу. Припинення застосування морфіну нерідко супроводжується виникненням хворобливої пристрасті, нездоланного бажання знову вживати цей препарат. Такий стан відомий у медицині як морфінізм, а в більш широкому розумінні – як наркоманія.

Протягом багатьох століть медики намагалися будь-яким методом перевести хворого перед операцією в несвідомий стан. Застосовувалося здавлювання шиї (при якого фактично відбувалося стискання артерій, які постачають кров'ю мозок, що призводило до втрати свідомості хворим). Використовували також накладання джгута на чутливий нервовий стовбур або нанесення сильного удару по голові, здатного спричинити втрату свідомості. Широко застосовували охолодження (використовувалися лід, сніг із сіллю, ефір, хлоретил) тканин, що підлягають операції. Тривалу історію має місцеве знеболювання кокаїном. Індіанці Південної Америки жували листя коки, що пригнічувало голод і біль, робило слабого сильним, нещасливого щасливим.

Перелом у розробці способів усунення болю відбувся у першій половині XIX століття. У 1844 році зубний лікар Горацій Уеллс відкрив знеболювальні властивості "звеселяючого газу" (закис азоту). Протягом декількох років молодий учений намагався впровадити в медичну практику своє відкриття, що принесло йому тільки розчарування і передчасну смерть. Початок ери наркозу пов'язують звичайно з 1846 роком, коли бостонський зубний лікар Вільям Томас Мортон уперше застосував ефірний наркоз для операції видалення невеликої пухлини. Шотландський акушер Джеймс Сімпсон (1847) використовував для наркозу хлороформ і саме йому належить честь упровадження препарату в медичну практику. Однак, у той час представники церковного, медичного і наукового світу не були готові подолати звичні погляди і вкорінені традиції в уявленнях про біль. Деякі лікарі заявляли, що біль при операціях у більшості випадків бажаний і запобігання йому небезпечно для хворих. Проти застосування хлороформу при пологів повстала церква, тому

що народження дітей без болю суперечило церковним канонам. Проти вживання наркозу діяла ще одна обставина, яка полягала в небажанні лікаря подовжувати час операції (швидкість і віртуозність хірурга, що оперує пацієнта без знеболювання, оцінювалися величезними гонорами).

Як одне із найблисучіших досягнень сучасної медицини сприйняв наркоз російський хірург, лікар-гуманіст, професор Микола Іванович Пирогов. У лютому 1847 року М.І. Пирогов три рази оперував за допомогою ефірного наркозу, а в квітні він подав Російській Академії наук доповідь про знеболювальну дію ефіру. М.І. Пирогов став палким прихильником і невтомним пропагандистом наркозу. Величезну допомогу йому надав професор Олексій Філамофитський, який сконструював особливу маску для наркозу з метою розведення парів ефіру повітрям. М.І. Пирогов створив метод, що дозволяє вводити пари ефіру безпосередньо в трахею, в обхід носоглоткового простору, поклав початок застосуванню ефірного наркозу у воєнно-польовій медицині. Його ім'я як новатора ідеї знеболювання – одне з перших у списку славних імен переможців болю.

Неінгаляційний наркоз, на відміну від інгаляційного, із самого початку мав російське авторство. На початку ХХ сторіччя фармаколог М.П. Кравков і хірург С.П. Федоров запропонували внутрішньовенний гедоналовий наркоз, який дістав назву "російський метод". Відкриття хіміками різних країн снодійних і наркотичних властивостей барбітурової кислоти сприяло інтенсивному розвитку знеболювання барбітуратами. Звичайно вважають, що хлороформ, ефір, закис азоту, бромисті солі діють переважно на кору мозку, а похідні барбітурової кислоти (веронал, люмінал, мединал, нембутал, ін.) – на нервові центри, розташовані в стовбуровій частині головного мозку, зокрема на зорові бугри. Зважаючи на важливу роль останніх утворів у сприйнятті болю, стає зрозумілим призначення стовбурних наркотиків.

Однак не в усіх випадках можливе і доступне застосування загального наркозу. Тому клініцисти і теоретики приділяли багато уваги розвитку місцевих видів знеболювання. У 1879 році російський учений В.К. Анреп уперше ввів у

практику місцеве виключення больової чутливості. Однак в історію як автор ідеї місцевої анестезії увійшов лікар-офтальмолог Карл Келлер, який у 1884 році використовував кокаїн для лікування очних хвороб.

Навчання про місцеве знеболювання розвивалося в двох напрямках: пошуку нових, менш токсичних знеболювальних засобів, і розробки різних методик їх введення в організм. Хіміки всього світу працювали в пошуках анестетиків із властивостями кокаїну, проте позбавлених його токсичності. У 1891 році синтезований тропокаїн, а в 1904 році – новокаїн. Потім були синтезовані монокаїн, ейкаїн, дикаїн, стоваїн, совкаїн та ін. Місцеве знеболювання широко застосовується в сучасній хірургії, однак далеко не в усіх випадках може замінити наркоз. Слід зазначити, що паралельно розвивалися немедикаментозні методи знеболювання (гіпнотичне навіювання, електронаркоз, фізіотерапевтичні заходи).

Наприкінці першої половини XX століття в самостійну галузь клінічної медицини виділилася наука про знеболювання. У 40-і роки в США створюються перші больові клініки. Поява їх була зумовлена констатацією того факту, що хронічні болі мають статус самостійних захворювань. У 70-і роки почалося профілювання клінік для лікування болів у Німеччині, яких у теперешній час там налічується понад 250. У 1975 році в Німеччині була організована секція Міжнародної асоціації з вивчення болю, яка основною своєю метою вважає вдосконалення медичного обслуговування в галузі лікування болів і заохочення досліджень такого напрямку в Німеччині. У 1984 році був організований болетерапевтичний колоквіум, який активно займається модернізацією методів діагностики і лікування болів, розвиває алгезіологію як науку про болі, впорядковує принципи призначення наркотичних засобів для хворих. У Німеччині, незважаючи на відсутність офіційного визнання алгезіології, протягом декількох років проводилося підвищення кваліфікації й удосконалення лікарів у цій галузі. У 1990 році був створений Європейський союз вивчення болю (Euro Pain), основна діяльність якого спрямована на формування в Європі наукових структур з міжнародного співробітництва в

галузі дослідження болю. Робочі групи, що входять до складу цієї організації, підпорядковують свою діяльність одній вузькій темі фундаментальних або клінічних досліджень болю. Проблеми знеболювання протягом останніх 10-15 років становлять собою тему для дискусій на міжнародних і Європейських конгресах, на яких учені розглядають винятково питання болю і знеболювання, аналізуючи найважливіші досягнення науки, і визначають нові напрямки подальшого прогресу як у вивченні механізмів болю, так і щодо створення анальгезуючих препаратів.

Ученими країн СНД розроблені фундаментальні наукові й навчальні посібники, що відображають сучасні погляди на механізми виникнення болю. Дослідники створили і продовжують створювати свій посильний внесок у розвиток учення про біль (Вальдман А.В., Ігнатов Ю.Д.; Вейн А.М., Авруцький М.Я.; Шток В.М.; Ігнатов Ю.Д., Зайцев А.А.; Крижановський Г.М.). Велика увага вчених присвячена вивченню конкретних больових синдромів (Антонов І. П., Шанько Г.Г.; Лебедева Р.М., Нікода В.В.), знеболюванню в невідкладних ситуаціях (Голіков А.П.; Гречко В.Є.; Кузін Н.І., Єфімова Н.В.; Осипова М.А.), а також вивченню в експерименті та клініці анальгетичних властивостей окремих препаратів (Бухтіарова Т.А.; Зорян Є.В., Анісімова Є.Н. Миколаїв А.М., Ціпів Л.М.; Лебедева Р.М., Бондаренко А.В., Насонів Є.Л., Лебедева О.В.; Миколаїв А.І.; Рабінович С.А.).

Сучасна медицина має у своєму розпорядженні різноманітний набір засобів: заспокійливих, а також препаратів, що притупляють, полегшують і практично усувають біль. Вони впливають на різні ланки нервової системи, починаючи від рецепторів і до утворів головного мозку, які сприймають біль. Вибір методу знеболювання в кожному конкретному випадку потребує від лікаря знань анамнезу й патогенезу захворювання, фармакологічних властивостей знеболювальних препаратів, питань контролю ефективності знеболювання й ін.

1.2. Визначення болю

Багато видатних дослідників болю, які займалися проблемою болю, не могли дати йому точного наукового визначення. М.Н. Лапинський у книзі "Сутність болю, його сприйняття, проведення і механізм" (1913) зазначав, що біль доводиться вважати абстрактним поняттям, тому що "... він недоступний дослідженню матеріальними інструментами, і тому, що ніхто не бачив самого явища болю". Учений вважав, що біль належить до апаратів орієнтування, пристосування і захисту організму в його боротьбі за існування. Він є засобом у цій боротьбі, її знаряддям. Організм також повинен культивувати здатність відчувати біль як знаряддя в боротьбі за існування, подібно тому, як він сприймає в собі гостроту інших відчуттів – із тією самою метою. Англійський фізіолог Томас Льюїс указав у 1924 р., що він не може точно визначити біль. Академік Л.А.Орбелі (1936), який зробив вагомий внесок у вивчення патогенезу болю, говорив, що "біль є сигналом, симптомом різних патологічних процесів, що розігруються в тих чи інших частинах організму. Він є результатом подразнень, що переходять уже визначену силу й інтенсивність, і спричиняють руйнівну дію на організм. Отже, ми можемо розглядати біль як сигнал небезпеки появи загрозливих явищ для організму і як захисне пристосування, що викликає спеціальні захисні рефлексі і реакції".

І.І. Русецький у книзі "Біль, його форми і патогенез" (1946) охарактеризував біль як особливе психічне переживання, що виникає у зв'язку з місцевим подразненням нервових волокон. На думку Ю.В.Каннабіха, "біль – своєрідне психофізіологічне явище, саме по собі невизначене, знайоме кожному за особистим досвідом". Фізіолог і фармаколог Герберт Гассер (1957) був "майже впевнений, що ніколи не зможе сформулювати визначення болю". Г.М. Кассиль (1970) охарактеризував біль як "неприємне, гнітюче, іноді нестерпне відчуття, що виникає переважно внаслідок надто сильних або руйнівних впливів на організм людини і тварин". У Великій медичній енциклопедії біль трактується як своєрідний психофізіологічний стан людини, який спричиняють органічні функціональні порушення в організмі (П.К. Анохін і співавт., 1976). У зв'язку з

розвитком синтетичного підходу у фізіології і медицині, вчені показали, що біль доцільніше розглядати не як відчуття, а як інтегративну функцію організму, що мобілізує найрізноманітніші функціональні системи для захисту від впливу ушкоджувального фактора. Крім відчуття біль стосується також свідомості, емоцій, пам'яті, мотивацій, соматичних, вегетативних і поведінкових реакцій. Віце-президент Всесвітньої федерації товариств анестезіологів професор

Г. Дарбінян (1979) писав, що больове відчуття, яке виникло в процесі еволюції, перетворилося в "...сигнал небезпеки й у досить надійний захист, що оберігає життя особи і, отже, виду в цілому".

На думку англійського фізіолога Джозефа Баркрофта (1872-1947), спричинене болем застереження подовжує життя більшою мірою, ніж скорочує його больовими відчуттями. Важливо зазначити, що багато фізіологічних функцій, зокрема і відчуття болю, певною мірою визначаються індивідуальною формою свідомості. Фізіологічне розуміння болю очевидне – біль сигналізує про неблагополуччя, порушення життєвих функцій.

У теперешній час стало класичним таке визначення болю: "Біль - це неприємне сенсорне й емоційне переживання, асоційоване з дійсним або потенційним ушкодженням тканин або описане в термінах такого ушкодження. Біль завжди суб'єктивний. Біль, безперечно, є відчуттям, що виникає в частині або частинах тіла, але він також становить собою завжди неприємне і тому емоційне переживання". Це визначення болю не використовується щодо живих організмів, не здатних повідомити про нього: людей із затримкою розумового розвитку, коматозних хворих або вербально обмежених індивідумів і тварин.

1.3. Психологічні аспекти больового синдрому

Протягом тривалого часу в процесі вивчення болю сформувалося уявлення про нього як про своєрідне суб'єктивне психофізіологічне або психічне переживання, що не піддається в порівнянні з іншими зовнішніми факторами кількісному вимірюванню сучасними методами дослідження у фізичних

одиницях. Відчуття болю і його інтенсивність у конкретної людини багато в чому залежать від її психофізичного стану (психологічного й емоційного настрою), типу нервової діяльності, темпераменту, сили волі, моральних якостей, мотивації, фізіологічних особливостей, ситуаційних моментів, обставин, культури родини і суспільства, звичаїв, національності, етнічної приналежності й ін. Біль значною мірою пізнається через переживання, пов'язані з яким-небудь ушкодженням у ранні роки життя.

Больове відчуття, що виникло, людина індивідуально оцінює тільки за участю її свідомості і психіки. Звичайно, оцінка болю ґрунтується на його вираженості, а саме: слабкий, помірний, сильний, дуже сильний або нестерпний біль. Інше відчуття болю зумовлене індивідуальними переживаннями хворого, уявними порівняннями, фантазіями, здогадами. Біль характеризується так: усеосязний, смикаючий, розширювальний, різкий, ріжучий, сверблячий, стисний, стріляючий, стукаючий, тупий, тягучий або як угвинчування залізного стержня, удар ножа, припікання розпеченим залізом. Р.Мельзак і В.Торенсон (1972) виділили 102 відтінки болю (3 основні класи і 16 підкласів).

Індивідуальні особливості сприйняття болю залежать від його порога, тобто того мінімального подразнення, що сприймається хворим як неприємне. Існують низький і високий пороги болю. За низького порогу людина сприймає і відчуває у вигляді болю невеликий вплив, за високого – тільки сильне подразнення викликає біль. Поріг болю створений еволюцією і генетично детермінований. В основі відчуття болю лежить співвідношення ноцицептивної й антиноцицептивної систем. Поріг болю може змінюватися залежно від зовнішніх і внутрішніх факторів. Терплячість до болю визначається максимальним подразненням, яке здатний витримати хворий. Проміжок від порога болю до його терплячості (переносності) визначається поняттям інтервалу переносності.

На підставі одночасного урахування порога і терплячості до болю А.Сангайло (1959) виділив 4 типи людей:

1 тип – із низьким порогом і низькою терплячістю до болю (незабаром

після відчуття болю настає загальна його нестерпність);

2 тип – із низьким порогом болю, але достатнім інтервалом терплячості до нього;

3 тип – із високим порогом, але низькою терплячістю до болю (як у 1 типу);

4 тип – із високими порогом, терплячістю та інтервалом терплячості до болю.

Емоційні та поведінкові особливості пацієнтів таким чином позначаються на переносності болю:

а) енергійні, рухливі, активні, діяльні особистості характеризуються високим інтервалом терплячості до болю, вони здатні до самоконтролю, адекватно поведуться у важких життєвих ситуаціях, але одночасно такі люди погано переносять самотність і тривалу ізоляцію;

б) нерішучі, вразливі, ранимі особистості добре переносять ізоляцію, але відрізняються поганою переносністю болю.

У своїх дослідженнях К. Юнг (1921) показав залежність типу характеру і психічних функцій від переносності болю (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Переносність болю залежно від типу характеру

Тип характеру	Психічні функції, поведінка	Переносність болю
Екстраверт	Спрямованість інтересів на зовнішній світ, людей, контактність і гарна пристосованість	Високий інтервал переносності болю
Інтраверт	Пасивність, погана контактність, заглибленість у власні переживання	Інтервал терплячості до болю – низький

Вплив темпераменту на переносність болю

Темперамент	Поріг болю
Сангвінік	++++
Флегматик	+++
Холерик	++
Меланхолік	+

Найбільший інтервал терплячості до болю спостерігається у віці 10-30 років. У більш ранньому і більш пізньому віці інтервал терплячості знижується. У дітей яскраво виражений емоційний компонент болю, страх перед ним. Потрібна особлива увага лікаря до усунення больових відчуттів у маленьких пацієнтів з обов'язковою профілактикою психічної травматизації страхом перед больовими маніпуляціями і хірургічним втручанням. Підлітковому віку властиві знижена больова чутливість і підвищена адаптаційна здатність до перенесення болю. Для зрілого віку характерна підвищена больова чутливість у поєднанні з відносно високою адаптацією до неї. У літньому і старечому віці зниження больової чутливості супроводжується низькою адаптацією до болю.

Статеві розходження у функціонуванні організму також беруть участь у формуванні чутливості до болю. Серед осіб із високою переносимістю болю 70% складають жінки, а в групі з низьким інтервалом терплячості – до 90 % чоловіків (Г.Домжал, 1980). За даними того ж автора, у 65-70 % здорових людей терплячість до болю знаходиться в межах норми. Відомо також, що темношкірі люди менш терплячі до болю, ніж особи зі світлим кольором шкіри і волосся. Аналогічно, більшою переносимістю болю характеризуються блакитноокі блондини в порівнянні з темноокими і брюнетами. На прояв болю впливає національність (наприклад, італійці гірше переносять біль, ніж північноамериканці).

Суттєвий вплив на прояв болю мають ситуативні стани. Увечері чутливість до болю може підвищуватися на фоні зниженої переносимості у порівнянні з денними і ранковими годинами. Підвищення чутливості до болю і

зниження терплячості часто спостерігається у стресових станах (госпіталізація, хірургічне лікування). У певних ситуаціях може знижуватися чутливість до болю на фоні емоційної напруженості. У літературі описані випадки, коли навіть значні тілесні ушкодження, отримані воїнами в стані високого напруження під час бойових дій, можуть не супроводжуватися болем або він буває слабким. Солдати, що йдуть в атаку, іноді не помічають отриманих на полі бою ран і лише після бою відчують їх, але з меншою вираженістю болю, ніж у мирний час. Американський вчений Г. Бехер (1959) спеціально вивчав реакцію на біль у військовий і мирний час. За його даними, тільки один із трьох поранених бійців просив увести знеболювальний засіб (у порівнянні з 80% у мирний час).

Відомо також, що сильна мотивація, зусилля волі самого хворого, переключення уваги на інтелектуальну діяльність можуть цілком пригнітити відчуття болю. Біль також може усуватися іншим болем (зціплювання зубів, стискання окремої частини тіла й ін.). У разі порушень психіки (деякі форми шизофренії, великі ураження лобових часток мозку, алкогольне сп'яніння) можливі порушення больової чутливості. Іноді спостерігається безбольовий перебіг тяжких патологічних станів (інфаркт міокарда, проривна виразка шлунка, ін.) Відомі спостереження на особах з уродженою відсутністю болю. Ці дані свідчать про те, що біль, який залежить від психічного стану людини, може викликати у свою чергу різні психопатологічні розлади. У чутливості до болю важливу роль відіграє також накопичений досвід переживання болю як явища, пов'язаного із загрозою для життя (больовий анамнез, тобто насиченість життя больовими синдромами), а також "больові ситуації", що з високою частотою призводять до розвитку хронізації больового синдрому. Передбачається, що виникнення ХБС пов'язане з початково підвищеною больовою чутливістю, яка визначається особливостями психічних функцій людини, що залежать від численних вищезгаданих факторів.

У разі виникнення ХБС біль перетворюється у провідну причину тривалих психоемоційних розладів. У хворих на ХБС (понад 50 %) із переважною

локалізацією болю в ділянці голови, а також у ділянці тулуба і кінцівок внаслідок травм, судинних, пухлинних процесів через півроку після початку захворювання розвивається депресивний синдром: 20% – астено-невротичний – з афективними розладами; 10% – obsesивно-фобічний – супроводжується відчуттям страху, тривоги, внутрішнього напруження, нав'язливими думками. ХБС пов'язаний зі специфічністю преморбідного складу особистості і психічного стану: у 2/3 хворих спостерігаються ознаки астенічних порушень, на фоні яких формуються стійкі болі. Необхідно звертати особливу увагу на питання профілактики болю в таких умовах з урахуванням специфічних індивідуальних особливостей хворих.

Психологічні аспекти болю дуже різноманітні, залежать від багатьох фізіологічних, психологічних і соціальних факторів, вимагають ретельного аналізу й індивідуального підходу до фармакопрофілактики і терапії кожного конкретного випадку виникнення болю.

Розділ 2. ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ БОЛЮ

2.1. Класифікація видів болю

У 1904 р. англійський невролог Генрі Гед уперше запропонував класифікацію болю. За його даними біль може мати безліч індивідуальних рис (тягучий, рвучий, стріляючий, тупий, ниючий, і т.д.). Після того, як Генрі Гед перерізав поверхневий шкірний нерв, кінці якого були зшиті шовком (іннервація від даної ділянки шкіри була відсутня), больові відчуття не виникали, незважаючи на вплив різних подразників. Через 8-10 тижнів, коли відновлювалося проведення по волокнах групи С, з'являлися і больові відчуття, що були, по-перше, дуже сильними; по-друге, це був тупий біль, він був тривалішим, ніж дія стимулу; по-третє, неможливо було визначити його джерело, тобто це був погано детермінований біль; по-четверте, неможливо було визначити його локалізацію; по-п'яте, до нього майже не наставала адаптація (звикання). Цей біль Генрі Гед назвав протопатичним. Тільки через 1,5-2 роки, коли зросталися інші волокна (зокрема групи А), з'являлося інше відчуття болю: він ставав гострим; був добре детермінований; легко визначалася його локалізація; до нього швидко наставала адаптація. Такий біль Гед назвав епікритичним і припустив, що, очевидно, в еволюції спочатку виник пропатичний біль (тільки як сигнал небезпеки) і лише пізніше – епікритичний (не тільки як сигнал небезпеки, але і з диференціацією його характеру і локалізації).

У теперешній час розрізняють:

1. Перший, або гострий біль (сигнал небезпеки) - як епікритичний біль.
2. Другий, або тупий (сигнал і нагадування про небезпеку) – як **протопатичний** біль.

Далі наведені декілька загальноприйнятих класифікацій болів за різними ознаками.

Класифікація болю з біологічної точки зору

1. **Фізіологічний біль.** Цей біль активізує захисні тканинні процеси і поведінкові реакції з метою усунення дії алгогенного фактора і наслідків

такої дії. Має значення адаптаційного або захисного механізму і виконує сигнальну функцію. Сприйняття, проведення й аналіз больових сигналів в організмі забезпечують спеціальні нейрональні структури ноцицептивної системи, що входять до складу соматосенсорного аналізатора.

2. Патологічний біль. Це вид болю, що має патогенне значення для організму. Він робить людей непрацездатними, знижує їхню активність, викликає психо-емоційні розлади, призводить до регіонарних і системних порушень мікроциркуляції, вторинних імунних депресій і порушення діяльності вісцеральних систем. У біологічному значенні становить небезпеку для організму, спричиняючи цілий комплекс дезадаптивних реакцій. Сюди належать каузальгія, гіперпатія, первинна і вторинна гіперальгезія, спонтанні приступи болю, болі після припинення дії призвідного фактора й ін.

Однією з найдавніших, але до теперешнього часу використовуваною в медичній практиці є класифікація за типом болю: гострий біль, хронічний біль, симптоматичний біль.

Гострий біль. Це новий, недавній біль, який нерозривно пов'язаний з ушкодженням поверхневих або глибоких тканин і, як правило, є симптомом якого-небудь захворювання. Гострий біль – це сигнал небезпеки (епікритичний - за Г. Гедом). Він добре детермінований, можна визначити характер больового подразнення, а також його локалізацію. Такий біль зникає після усунення ушкодження.

У теперешній час сформувалося уявлення про гострий біль як сенсорну реакцію з подальшим включенням емоційно-мотиваційних, вегетативно-ендокринних, поведінкових факторів, які виникають унаслідок порушень цілісності організму. За сильного подразнення больових рецепторів (травма, опік, інфаркт міокарда, перфорація виразки) біль сприймається як тимчасовий, але може становити загрозу для життя. Тривалість його визначається часом дії ушкоджувального фактора. Реакція хворого на біль залежить від подразника і його порога, що неоднакові в різних людей. Індивідуальні розходження

визначаються цілим рядом факторів (спадкових, набутих, емоційних, когнітивних та ін.). Існують високочутливі до больових подразнень люди з низьким больовим порогом. Індивідуальний характер болю значною мірою визначається емоційним компонентом. Сильний гострий біль може бути нестерпним або змінюватися залежно від його інтенсивності. Біль може стати причиною пасивності, депресії і навіть призводити до суїциду. До гострого болю швидше, ніж до хронічного, настає адаптація.

Хронічний біль. Цей біль часто набуває статусу самостійної хвороби, триває довго, і причина, що його викликала, часто може не визначатися. Цей вид болю більше відповідає поняттю синдрому - комплексу симптомів і ознак, характерних для певного стану, не завжди спричинених однією і тією ж самою причиною. Хронічний біль може не залежити від основного захворювання або ушкоджувального фактора та розвивається за своїми законами. Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає його як "біль, що триває довше нормального періоду загоєння" – понад 3 місяці. Однак головною відмінністю хронічного болю від гострого є не часовий фактор, а якісно інші нейрофізіологічні, біохімічні, психологічні та клінічні співвідношення. З урахуванням різних параметрів виділяють такі його види: фантомний, посттравматичний, який супроводжується ураженням нервової системи; пов'язаний із захворюванням серця; обумовлений хронічним процесом у кістковій, м'язовій, травній системах; гінекологічний; онкологічний та ін. Кожен вид хронічного болю має свої клінічні особливості, зумовлені походженням і механізмом його виникнення, локалізацією, індивідуальними властивостями особистості хворого, впливом когнітивних, соціальних факторів, наявним "больовим досвідом". Головними клінічними характеристиками такого болю є його тривалість, монотонність, дифузний характер. Поняття «синдром хронічного болю» застосовують щодо тривалого болю, коли захворювання, яке спричинило його, вже купіроване, наприклад, після гострого попереково-крижового радикуліту, хірургічного або терапевтичного лікування патологічного вогнища й ін. Такий біль не усувається анальгетиками, що

широко застосовуються.

Особлива увага практичної медицини приділяється діагностиці і лікуванню хронічного болю, який супроводжує практично всі форми злоякісних новоутворів. Постійне відчуття пацієнтом болю проявляється в особливих вегетативних, афективних і поведінкових відповідях. Розвиваються страх перед майбутнім, реактивна депресія, безсоння, суїцидальні спроби й агресивні реакції стосовно медичного персоналу і родичів. Хронічний біль формує у хворого центральне домінантне вогнище в корі головного мозку, що активізує безпосередні нейрогуморальні механізми, які збільшують тяжкість його проявів. Для визначення поняття "хронічний біль" деякі фахівці використовують термін "сумарний біль", що стосується фізичного подразника, психологічних, соціальних і духовних факторів. У хворих із запущеними формами раку комплексна оцінка складових сумарного болю відіграє важливу роль у виборі підходів до проведення відповідного патогенетичного лікування.

Тривалий больовий вплив характеризується зростанням впливу психологічних факторів на механізми болю. Формування хронічного болю більшою мірою залежить від комплексу психологічних факторів, ніж від характеру та інтенсивності периферичного впливу. Наприклад, інтенсивність посттравматичного хронічного головного болю найчастіше не корелює з тяжкістю травми, а в деяких випадках виявлені зворотні співвідношення: чим легша черепно-мозкова травма, тим більш стійкий хронічний больовий синдром може сформуватися після неї. Варіантом хронічного болю є психогенні болі, коли периферичний вплив відсутній або він відіграє роль фактора, який запускає біль або призводить до його виникнення. У разі психогенних болів визначається тільки їхня локалізація (кардіалгія, абдоміналгія, цефалгія).

У виникненні хронічного болю особливу роль відіграє депресія і синдром, що виникає на її фоні, який позначають як "депресія-біль". Часто депресія має прихований перебіг, не усвідомлюється самими пацієнтами і єдиним її проявом може бути хронічний біль. У свою чергу хронічний біль є улюбленою маскою прихованої депресії. Тісний зв'язок депресії з хронічним болем пояснюється

загальними біохімічними механізмами. Так, недостатність мономінергічних механізмів, особливо серотоніноорганічних, є загальною основою для формування хронічних алгічних і депресивних проявів. Це положення підтверджує висока ефективність антидепресантів, особливо інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в терапії хронічного болю.

Не всі хронічні болі зумовлені психічними порушеннями. Онкологічні захворювання, хвороби суглобів, ішемічна хвороба серця й ін. супроводжуються хронічними болями, але частіше обмеженої локалізації. Однак потрібно враховувати можливість виникнення і на цьому фоні синдрому "депресія-біль". Наприклад, депресія у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, як реакція на хворобу може підсилити больові відчуття та істотно трансформувати їх, що необхідно враховувати в терапії.

Різноманіття механізмів і проявів тривалих больових синдромів свідчить, що хронічний біль є особливо важкою задачею щодо вибору фармакотерапевтичних підходів.

Симптоматичні болі

Болі, які виникають унаслідок різних патологічних станів у органах і тканинах у зв'язку з подразненням чутливих волокон (соматичних і вегетативних), називаються симптоматичними. До них належить біль, пов'язаний з ушкодженням соматичної іннервації (локалізований у зоні іннервації периферичних нервів або корінців). Такий біль називається соматалгією і може мати постійний або пароксизмальний характер. Біль, який виникає внаслідок залучення в патологічний процес волокон вегетативної чутливої іннервації, називається симпаталгією (вегеталгією). Цей біль супроводжується спазмом периферичних судин, "гусячою шкірою", порушеннями потовиділення, трофічними розладами і т.д. Він також може бути постійним або пароксизмальним. Характер болю може бути дифузним, стисним, пекучим, каузальгічним, іррадіюючим.

Класифікація болю з урахуванням анатомічних критеріїв

1. Рецепторний (поверхневий, глибокий).

2. Проточний (деаферентаційний, кореневий, сплетеннєвий, каузалгічний, фантомний, невралгія).

Центральний, органічний (таламічний, кірковий), функціональний (психогенний).

Примітка: Найчастіше у світовій літературі застосовують розподіл болю на дві групи: 1. Ноцицептивний (відповідає рецепторному, виникає в тканинах і органах унаслідок подразнення специфічних ноцицепторів).

2. Невропатичний (відповідає проточному, що виникає внаслідок ушкодження дисфункції периферичної або центральної нервової системи).

Біль завжди суб'єктивний, і його остаточна оцінка визначається місцем і характером ушкодження, природою ушкоджувального фактора, психологічним станом людини та її індивідуальним життєвим досвідом. У загальній структурі болю можна виділити п'ять основних компонентів:

1. **Перцептуальний компонент**, дозволяє визначити місце ушкодження.
2. **Емоційно-афективний компонент**, відображує психоемоційну реакцію на ушкодження.
3. **Вегетативний компонент**, пов'язаний із рефлекторною зміною тону симпато-адреналової системи.
4. **Руховий компонент**, спрямований на усунення дії ушкоджувальних чинників.
5. **Когнітивний компонент**, бере участь у формуванні суб'єктивного ставлення до випробовуваного в момент болю на основі накопиченого досвіду.

Залежно від патогенезу больові синдроми підрозділяють на:

- 1) **соматогенні больові синдроми;**
- 2) **нейрогенні больові синдроми;**
- 3) **психогенні больові синдроми.**

Больові синдроми, що виникають унаслідок активації ноцицептивних рецепторів при травмі, запаленні, ішемії, розтягненні тканин, належать до

соматогенних больових синдромів. Клінічно серед них виділяють: посттравматичний, післяопераційний, міофасціальні больові синдроми, а також синдроми, які виникають при запаленні суглобів, ураженні внутрішніх органів, в онкологічних хворих і багато інших.

Розвиток нейрогенних больових синдромів пов'язують з ушкодженням структур периферичної або центральної нервової систем, що беруть участь у проведенні ноцицептивних сигналів. Прикладами таких больових синдромів є невралгії (тригемінальна, міжреберна й інші), фантомно-больовий синдром, таламічні болі, каузалгії.

Провідне місце в механізмі розвитку психогенних больових синдромів займають психологічні фактори, що ініціюють біль за відсутності будь-яких серйозних соматичних розладів. Психогенний біль може бути складовою частиною істеричної реакції або виникати як марення чи галюцинація при шизофренії і зникати після адекватного лікування основного захворювання. До психогенних болів також належать болі, пов'язані з депресією, що не передують їй і не мають якої-небудь іншої причини.

Таблиця 3

Типи больових синдромів та причини їхнього розвитку

(Г.А.Новиков, Н.А.Осипова, Б.М.Прохоров, 1997)

Тип болів	Причина розвитку
Соматичні	М'язовий спазм, ушкодження кісток, руйнування м'яких тканин, стиснення нервів, канцероматоз серозних оболонок, гідроторакс
Вісцеральні	Перерозтягнення тканин порожнистих і паренхіматозних органів, запори, кишкова непрохідність
Деаферентаційні	Ушкодження периферичних нервових структур Ушкодження центральної нервової системи

Одним із найпоширеніших видів болю, складним за генезом і діагностикою, є головний, який виникає за різних патологічних процесів в організмі. Далі неведена їхня класифікація за генезом, а в таблиці 4 відображені

види болів, їхня характеристика і зв'язок із больовими синдромами.

Класифікація головного болю

(Міжнародне товариство головного болю, 1998)

1. Мігрень (без аури, з аурою, навколопаралітична, сітківкова, ускладнення мігрені).
2. Головний біль напруженого типу.
3. Кластеровий (однобічний) головний біль і тривала приступоподібна гемікранія.
4. Різні головні болі, не пов'язані зі структурними змінами (спонтанний колючий головний біль; біль викликаний холодом, зовнішнім тиском; легкий кашльовий і головний біль при навантаженні; головний біль, пов'язаний із сексуальною активністю).
5. Головні болі, пов'язані з травмами.
6. Головні болі, пов'язані із судинними порушеннями (наприклад, гостра ішемія, внутрішньочерепний крововилив, субарахноїдальний крововилив, артеріальна гіпертонія, артеріїт, флеботромбоз).
7. Головні болі, пов'язані з несудинними хворобами головного мозку (наприклад, гіпертонія або гіпотонія спинномозкової рідини, внутрішньочерепна інфекція, внутрішньочерепні пухлини).
8. Головні болі, пов'язані з дією хімічних речовин.
9. Головні болі, пов'язані з внутрішньочерепними інфекціями.
10. Головні болі, пов'язані з метаболічними порушеннями (гіпоксія, гіперкапнія, гіпоглікемія, діалізи).
11. Біль голови або обличчя, пов'язаний із порушеннями в ділянці черепа, шиї, очей, вух, носа, зубів, порожнини рота й інших структур обличчя і черепа.
12. Черепні невралгії, болі, пов'язані з ушкодженням нервових стовбурів.
13. Некласифіковані головні болі.

Семіологічний розподіл головного болю

Вид болю	Характеристика болю
Пульсуючий	Посилення або ослаблення больових відчуттів синхронно пов'язане з пульсом (при пульсових поштовхів подразнюються больові закінчення в стінці артерій). Біль характерний для мігрень, лицевих невралгій та ін.)
Невралгічний	Виникає в окремій ділянці голови або обличчя раптово, триває кілька десятків секунд. Один із найпотужніших типів болю – "удар ножа". Характерний для невралгій трійчастого і язикоглоткового нерва й ін.
Постійний	Постійні в часі, звичайно слабкіші попередніх. Виникає внаслідок напруження чутливих структур (тверда оболонка, кровоносні судини, ін.). Інтенсивність болю може змінюватися при зміні положення тіла. Характерний для таких захворювань як менінгіт, пухлина мозку, захворювання очей, гіпертонічний криз
Психогенний	Часто має постійний характер. Локалізується в тімені або потилиці (ніколи - в обличчі) у вигляді "обруча", "вантажу на голові". Хворий характеризує його як "жар", "лід" і т.п. Залежить від навіювання й афективного стану. Виникає внаслідок напруження м'язів у іпохондричних конверсійних станах. Самі хворі пов'язують біль із утомою, турботами, гнівом, неврозом, психічним перенапруженням
Біль при мігрені	Приступоподібний періодичний (виникає 1 раз у 10-14 днів), іноді частішає внаслідок стресу або інфектурентних захворювань. Швидко досягає максимальної інтенсивності і поступово зменшується
Біль при пухлинах мозку	Звичайно буває постійним, проектується в глибині, має характер тупого тиску, може зменшуватися залежно від положення голови. Прогресує з часом
Біль при напруженні м'язів голови	Виникає у вигляді відчуття стискання, дискомфорту, стягнутості. Пов'язаний із тривалим напруженням м'язів голови і шиї

Різноманітними за генезом і клінічними проявами є болі, що виникають при злоякісних новоутворах (табл. 5).

Класифікація болю при раку
(М.Л. Гершанович, М.Д. Пайкін, 1986)

Класифікація	Причина болю
1. Болі, спричинені власне пухлинним процесом	Ураження кісток; стискання нервових структур (сплетень, стовбурів, корінців спинного мозку й ін.); інфільтрація і деструкція нервових структур; проростання пухлини в м'які тканини (інфільтрація, розтягнення, стискання, деструкція); оклюзія або компресія кровоносних судин; підвищення внутрішньочерепного тиску; м'язовий спазм, обумовлений ураженням кісток; оклюзія жовчних і сечовивідних шляхів; обструкція або стискання лімфатичних судин
2. Болі, обумовлені ускладненнями пухлинного процесу	Патологічні переломи (кістки, хребет); некроз пухлини з запаленням, інфікуванням, утворенням виразок і порожнин розпаду; перифокальне запалення з інфікуванням, утворенням виразок і порожнин розпаду; запалення й інфікування віддалених органів у зв'язку з порушенням відтоку (сечові шляхи, протоки залоз зовнішньої секреції, жовчні шляхи, перфорація, перитоніт та ін.); артеріальний і венозний тромбоз унаслідок компресії (ішемічні болі, тромбофлебіт)
3. Болі, пов'язані з астенізацією	Запори; пролежні; трофічні виразки
4. Болі паранеопластичного походження	Поліміозити; канцероматозна сенсорна нейропатія; остеоартропатія
5. Болі, викликані лікуванням	Ускладнення хірургічного лікування: біль у ділянці післяопераційного рубця; фантомні болі; анастомозити; утворення спайок у серозних порожнинах; набряк кінцівки після лімфаденектомії. Ускладнення хіміотерапії: стоматит; полінейропатія; генералізована міалгія; симетрична міалгія; асептичні некрози. Ускладнення променевої терапії: променеві ушкодження шкіри, підшкірної клітковини, кісток, органів шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, спинного мозку; фіброз прилеглих тканин із вторинною травмою нервових структур; плексити; постгерпетична невралгія; мієлопатія

Різноманітні за походженням, вираженістю і післяопераційні больові синдроми. Частота їх формування наведена в таблиці 6.

**Частота формування хронічних післяопераційних
больових синдромів**

(за даними F. Perkins, H. Kehlet, 2000)

Фантомний	30-81 % (55,3 %)
Постторакотомічний	30-67 % (44,0 %)
Постмастектомічний	11-57 % (38,5 %)
Постхолецистектомічний	3-56 % (26,6 %)
Генітофemorальний	1-37 % (11,5 %)
Комплексний регіональний больовий синдром I-го типу (каузалгія) або I-го типу (рефлекторно-симпатична дистрофія)	0,05-2 % (0,3 %)

2.2. Патогенез болю

Ноцицептивна система

Ноцицептивна система – це складний симптомокомплекс механізмів, відповідальних за виникнення болю. У виникненні болю беруть участь спеціальні больові рецептори – ноцицептори, що сприймають больове подразнення і передають його в центральні ланки нервової системи, які формують відчуття болю. Полімодальні ноцицептори (PMN) – головні периферичні чутливі утвори, що реагують на ушкоджувальні стимули. Рецептори далекої модальності (баро-, термо-, хеморецептори), імовірно, також сприймають біль за достатньої сили подразнення. Кандидатами на роль медіаторів болю є: речовини P (плазмокінін, нейрокін), холецистокінін, соматостатин і L-глутамат. PMN чутливі до брадикініну, 5-гідрокситриптамину, капсаїцину.

Больова аферентація проводиться по нервових волокнах: по товстих мієлінізованих (Δ -дельта й ϵ -епсилон) – із великою швидкістю (15-20 м/сек.); по тонких немієлінізованих волокнах – зі швидкістю 1-2 м/сек. Виділяють два шляхи проведення больової чутливості:

а) специфічний – швидкий, малонейронний. Сприймає епікритичний біль. Містить у собі нейрони задніх рогів спинного мозку, ядра довгастого мозку,

вентральні ядра таламуса, задню центральну звивину кори головного мозку;

б) неспецифічний – повільний, багатонейронний. Сприймає протопатичний біль. Містить у собі нейрони задніх рогів спинного мозку, желатинозну речовину спинного мозку, гігантоклітинне ядро бульбарного відділу, ретикулярну формацію середнього мозку, гіпоталамус, неспецифічні ядра таламуса, лімбічну систему, верхню лобову і тім'яну звивини кори головного мозку.

Потік больових імпульсів по відповідних нервових шляхах надходить у мозок, сприймається, якщо перевищує критичний пороговий рівень. Високу больову чутливість має очеревина, плевра, мозкові оболонки. У генезі болю важливу роль відіграє дисбаланс опіоїдної системи або її дефіцит, що супроводжується поганим самопочуттям, вегетативними розладами. Можливо має значення також порушення функції ГАМК-моноаміноергічних, або бензодіазепінових структур. Остаточна перцепція болю є психологічним процесом і становить собою комбінацію відчуттів, їхню оцінку на підставі сукупності факторів організму і його попереднього досвіду.

Системо-функціональна характеристика ноцицептивної системи

1. Латеральна система складається з неоспіноталамічного тракту, неотригеміноталамічного тракту, задньостовпового тракту, задньостовпової постсинаптичної системи і спіноцервікального тракту. Ці шляхи утворені довгими, відносно товстими швидкопровідними волокнами. Система здійснює швидку трансмісію всіх властивостей больової інформації.

2. Медіальна система складається з філогенетично більш давніх утворів – палеоспіноталамічного тракту, спіноретикулярного тракту, спіномезенцефалічного тракту, мультисинаптичної висхідної системи й ін. Ці шляхи утворені більш тонкими волокнами, які повільно проводять больові імпульси. Функцією системи є усвідомлення болю і формування поведінкових реакцій.

У процес мотиваційно-афективної оцінки болю залучені ядра ретикулярної

формації довгастого мозку, моста і середнього мозку. Вхідними воротами і релейним центром для всієї аферентної імпульсації є зоровий бугор, який підрозділяється на палеоталамус і неоталамус. На рівні гіпоталамуса й утворів лімбічного комплексу відбувається формування поведінкових реакцій, емоційних відповідей, зміна вегетативних і ендокринних показників, що супроводжують біль. Остаточний аналіз отримуваної інформації здійснюється корою тім'яних, лобових і скроневих відділів головного мозку. У формуванні мотиваційно-афективної оцінки больового відчуття беруть участь фронтальні відділи кори. Скроневі відділи кори та їхні зв'язки з мигдалиною відіграють важливу роль у формуванні сенсорної пам'яті. Кора головного мозку визначає процеси просторово – тимчасового аналізу, мотиваційно-афективної оцінки болю і сенсорної пам'яті і є основою низхідної інгібуючої системи, що контролює надходження больової імпульсації.

Теорії виникнення болю

1. **Теорія специфічності** – ґрунтується на визнанні спеціального чутливого апарату (рецепторів), який сприймає біль, що не залежить від дотику, тиску й інших впливів.

2. **Теорія інтенсивності** – пов'язує виникнення болю з впливом надсильного подразнення (тиску, впливу тепла, холоду, дотику) будь-яких рецепторів.

3. **Теорія нейронної пам'яті** – пов'язує формування болю з неблокованою ноцицептивною імпульсацією, що змінює функції нейронів і здатна зберегти пам'ять про біль.

4. **Теорія інформаційної пам'яті** – розглядає виникнення болю з розпізнаванням "образів болю" в ЦНС. У зв'язку з цим порушення розпізнавання "образу" (може бути досягнуте за допомогою загальних анестетиків або анальгетиків центральної дії) призводить до знеболювання. Перепрограмування образу болю, ймовірно, можливе шляхом навіювання.

5. **Теорія "ворітного контролю"** (R. Melzak і P. Wall, 1998). У системі аферентного входу в спинному мозку діє механізм контролю за

проходженням ноцицептивної імпульсації з периферії. Цей контроль становить собою, образно кажучи, "ворота", які регулюють потік ноцицептивної імпульсації, що надходить із периферії в спинний мозок, і активність Т-клітин – нейронів широкого динамічного діапазону, продукуючих імпульси, які піднімаються по больових трактах до вищих відділів системи больової чутливості. З метою пояснення патологічного (хронічного) болю первісну схему "ворітного контролю" автори доповнюють збудливими вставними нейронами в системі аферентного входу.

6. Теорія центральних механізмів патологічного болю (Г.Н. Крыжановский, 1980). Больові синдроми виникають унаслідок діяльності в системі больової чутливості нових патологічних інтеграцій. Патологічна інтеграція – агрегат гіперактивних нейронів, що є генератором патологічно посиленого збудження, і патологічної алгічної системи. Остання становить собою нову структурно-функціональну організацію, яка складається з первинно і вторинно змінених ноцицептивних нейронів. Генератор складається зі змінених гіперактивних ноцицептивних нейронів у різних відділах системи больової чутливості. Обов'язковою умовою утворення і діяльності генератора є недостатність гальмових нейронів, що його складають. Генератор сам по собі не здатний викликати патологічний біль, але може впливати на активність мотонейронів, інших сегментарних ефектів. Генератор визначає характер приступу болю, його інтенсивність і тривалість. Патологічні інтеграції є патогенетичною основою больового синдрому. Патологічний біль як страждання і як синдром виникає, якщо в процес залучаються вищі відділи системи больової чутливості, відповідальні за відчуття болю, його перцепцію й емоційне забарвлення.

Загальний механізм болю
(Р. Боконжич, 1984)

Реалізується під впливом подразників (температурних, механічних, хімічних, електричних та ін.) на нервові закінчення. Найбільш важливими для практики є два фактори: стискання і хімічне подразнення. Подразник повинен

перевищити поріг больового подразнення (є постійною величиною) нервового закінчення. Підвищенню порога больової чутливості сприяють такі фактори як зростання рівня серотоніну, плазмокінину, естрогенів (підвищують рівень серотоніну), фактор Хагемана, що перетворюється в калікреїноген I і II, а потім - у калікреїн I і II, а далі - в кініноген і кінін. Останній є основним компонентом субстанції, що знижує больовий поріг.

Інтенсивність болю залежить від особистості та її актуального афективного стану. Біль має значне особистісне забарвлення: слабкий або "терпимий" за всіма розуміннями, для конкретного індивідуума він може бути дуже відчутним. Подразнення периферичних нервових закінчень повинне досягти кори головного мозку і після цього перейти у відчуття та локалізуватися. Перший ступінь інтеграції - спінобульбарний. Другий – зоровий бугор (ретикулярний контроль). Неокортекс – структура, де відбувається остаточна перцепція болю (кірковий контроль).

Формування больового синдрому

(А.М. Василенко, 2000)

Принципова схема розвитку больового синдрому включає механізми периферичної і центральної сенситизації, утворення генератора патологічно посиленого збудження, патологічної алгічної системи, а на її основі - конкретної клінічної форми больового синдрому. Основу патогенезу хронічного патологічного болю складає дефіцит антиноцицептивної системи (рис. 1).

Первинними механізмами розвитку патологічного болю є процеси периферичної сенситизації. Сенситизація периферичних ноцицептивних аферентів розвивається в результаті дії екзогенних і ендогенних факторів (ушкодження фізичними або хімічними впливами, м'язовий гіпертонус, розтягнення, гіпоксія та ішемія тканин, запалення). Під впливом цих факторів із тканин, нервових закінчень і капілярів виділяються речовини (алгогени), які підвищують збудливість периферичних ноцицептивних аферентів. Набувають

здатності активуватися так звані аференти, які мовчать. Вони складають від 10 до 40% загальної кількості висхідних нервових волокон, що в нормі не відповідають навіть на інтенсивну стимуляцію. Сенситивовані периферичні ноцицептивні аференти стають джерелом посиленої імпульсації, що надходить до нейронів задніх рогів спинного або до ядер трійчастого нерва, внаслідок чого ініціюється процес центральної сенсиטיзації. Нейрофізіологічний механізм центральної сенсиטיзації полягає в тому, що імпульси, які надходять по Аδ- та С-аферентних волокнах, спричиняють повільні (понад 20 м/с) збудливі постсинаптичні потенціали нейронів дорсальних рогів спинного мозку і супрасегментарних структур, що складають ноцицептивну систему. Елементи антиноцицептивної системи розподілені на всіх рівнях проведення больової інформації, вона включає визначені структури і механізми, діяльність яких спрямована на пригнічення болю.



Рис. 1. Схема патогенезу хронічного больового синдрому. Примітка: суцільні стрілки – ініціювальні і посилювальні, переривчасті – гальмівні і ослаблювальні.

Постійна взаємодія ноцицептивної й антиноцицептивної систем виконує функцію контролю болю. Активація ноцицептивної системи в нормі викликає і підвищення активності протилежних механізмів. Донедавна думали, що гальмівний контроль ноцицепції починається з рівня первинних больових нейронів дорсальних рогів спинного мозку. У теперешній час можна вважати доведеним, що взаємодія механізмів контролю за болем відбувається вже на рівні периферичних ноцицептивних аферентів за участю опіїдних пептидів, які виділяються лімфоцитами. Психоемоційні компоненти болю, що традиційно розглядаються як результат взаємодії нейрохімічних механізмів кіркового і підкіркового рівнів організації системи контролю болю, істотно залежать від периферичних механізмів.

Ослаблення гальмівного контролю з боку антиноцицептивної системи провокує утворення ансамблів взаємодіючих гіперактивних ноцицептивних нейронів (за визначенням Г. Н. Крыжановского, 1999) – генератори патологічно посиленого збудження відповідно до характеру ушкоджувального впливу і власних морфофункціональних особливостей індукують появу вторинних генераторів, що істотно змінюють нормальну структуру системи больової чутливості. Нова патодинамічна структура системи контролю болю складає патологічну алгічну систему, яка залежно від своїх конкретних характеристик визначає клінічну картину больового синдрому.

Наведена схема, побудована на теорії генераторів патологічно посиленого збудження, узгоджується з уявленнями про те, що хронічний біль є самостійним захворюванням з первинним процесом у соматичній сфері і вторинною дисфункцією у периферичній і центральній нервовій системі за участю індивідуально-психологічних механізмів. До основної патогенетичної ланки – дисбалансу ноци- й антиноцицептивної систем – згодом приєднуються різноманітні морфофункціональні порушення, що мають відповідні клінічні прояви. Ці прояви, з одного боку, маскують основний процес і підводять лікаря від патогенетичного до симптоматичного лікування, з іншого боку - саме вони і є відображенням багатокomпонентності та інтегративності болю, недооцінка

яких прирікає на безрезультатність усі зусилля лікаря в його терапії. Дефіцит антиноцицептивних механізмів є обов'язковою умовою формування патологічного болю, що дозволяє розглядати деякі больові синдроми не як супутні тієї чи іншої нозологічної форми, а як системне захворювання, обумовлене порушенням балансу ноци- й антиноцицептивних механізмів.

Патофізіологічні та нейрохімічні механізми виникнення больових синдромів

- Посилене надходження аферентних імпульсів до мото- й інтернейронів.
- Посилене вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів і підвищення реактивності спінальних інтернейронів.
- Генерація в ЦНС патологічно посиленого збудження внаслідок стійкої деполяризації нейронів дорсальних рогів спинного мозку.
- Ефективні трансмітерні впливи адреналіну на спинний мозок.
- Пресинаптичне розгальмування ГАМК-ергічних терміналей.
- Гіперзбудливість α -мотонейронів.
- Дезорганізація або зменшення постсинаптичного гліцинергічного інгібування.
- Дефіцит гальмування в ЦНС.
- Функціональний дисбаланс між латеральними і медіальними відділами ноцицептивної системи (деаферетаційна гіперсенситивність нейронів медіальної частини, порушення сенсорної трансмісії, ін.).
- Порушення контролю кіркових і таламічних структур над стримуваною больовою інформацією.

Адренергічні механізми регуляції болю

Доведене положення про роз'єднання на рівні спинного мозку опіїдоергічної регуляції болю і ноцицептивних гемодинамічних реакцій. Стійкість порушень кровообігу до наркотичних анальгетиків, імовірно, пов'язана з недостатньою їхньою селективністю до μ -опіатних рецепторів, тому що відповідно κ - і Δ -опіатні рецептори беруть участь у формуванні симпатозактивуючих ефектів

опіоїдів .

У регуляції болю беруть участь альтернативні системи – серотонінергічна, ГАМК-ергічна, пуринаергічна, інші. Найбільший інтерес викликають адренергічні системи, що визнані базовими в підтримці стабільного стану кровообігу в нормі і за впливу надмірних подразників. Створена концепція адренергічної анальгезії, в основі якої лежить уявлення про гальмування адренергічними системами мозку незалежно від опіоїдергічних механізмів емоційно-поведінкових і гемодинамічних проявів болю. Медицина має у своєму розпорядженні можливість фармакологічного запуску адренергічних систем шляхом введення центральних адренопозитивних лікарських препаратів (клофеліну, леводопи, гуанфацину й ін.). Болезаспокійлива дія клофеліну реалізується як на супрасегментарному, так і на сегментарному рівні мозку. На кожному з цих рівнів залучаються адренергічні системи, що мають різну рецепторну організацію. На рівні головного мозку провідне значення мають α_2 -адренорецептори (гальмування порушень гемодинаміки), а на рівні спинного мозку імовірна переважна роль α_1 -адренорецепторів (регуляція моторних проявів болю). Можна думати, що анальгетичний ефект клофеліну пов'язаний із комплексною участю різнорівневих адренергічних механізмів у регуляції больової чутливості за ноцицептивних впливів різного генезу. Клофелін як високоефективний і безпечний болезаспокійливий і вегетокоригуючий засіб можна рекомендувати для використання в клініці визначеними дозами за новим показанням. У теперешній час накопичений позитивний досвід парентерального застосування клофеліну для знеболювання інфаркту міокарда, на різних етапах анестезіологічної допомоги онкологічним хворим, для знеболювання нормальних і ускладнених артеріальною гіпертензією пологів, при травмах, попереково-крижовому радикуліті та в інших ситуаціях.

Нейроімунні механізми ноцицепції та антиноцицепції

Накопичені в останні роки дані свідчать, що в патогенезі будь-яких больових синдромів мають місце нейроімунні механізми. На мембранах імунокомпетентних клітин знаходяться рецептори до нейромедіаторів, а

нейромембрани містять рецептори, які зв'язують імуномедіатори (цитокіни, ін.). Нервові клітини у свою чергу мають здатність виробляти імуномедіатори, а імунокомпетентні клітини у свою чергу - виділяти речовини, що впливають на генерацію і проведення нервового імпульсу.

Нейроімунні механізми ноцицепції та антиноцицепції є цілісною системою, роботу якої можна уявити таким чином: больовий стимул сприймається периферичними ноцицептивними аферентами (ПНА). Нейропептиди (субстанція Р, кальцитонін-ген-споріднений пептид), що виділяються з нервових закінчень, активують клітини їхнього мікрооточення: макрофаги, лімфоцити, фібробласти і гладкі клітин. Стимульовані макрофаги виділяють інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлини, які у свою чергу сприймають сенситизацію ПНА і різко підсилюють продукцію фібробlastами фактора росту нервів. Останній активує ряд механізмів периферичної сенситизації (викид гістаміну гладкими клітинами, виділення нейрокінів, підвищення проникності натрієвих каналів, ін.). Інтерлейкін-1 має протизапальну дію і характеризується як гіпералгічними, так і гіпоалгічними властивостям, що здійснюється, імовірно, через простаноїдну систему. Викид цитокінів значно збільшується при ушкодженні клітин, що супроводжується виділенням брадікініну, ПГЕ₂ і лейкотрієнів. Цитокіни беруть участь у механізмах розвитку і пригнічення периферичної сенситизації одночасно. У вогнищі первинного ураження створюються необхідні умови для розвитку клітинних і гуморальних реакцій імунітету. Антигенні властивості мають ушкоджені тканини. Міграція і кооперація імунокомпетентних клітин створюють у ділянці первинного ушкодження підвищений рівень імунних реакцій. Включення нейроімунних механізмів обумовлює розвиток нейропатії, що створює умови для підвищення чутливості тканин до неімуногенних подразників. Аналогічно структурам ЦНС у ПНА наявний динамічний баланс у функціонуванні ноци- й антиноцицептивної системи. Важливою складовою частиною цієї системи є імунокомпетентні клітини і продуковані ними цитокіни, нейромедіатори та опіоїдні пептиди. Виявлено, що розвиток гіпералгезії поєднуються з

підвищенням гуморальної імунної відповіді, а гіпоалгезії - з її зниженням. Клініцистові знайома дилема: необхідність ефективного знеболювання і збереження імунокомпетентних властивостей організму на належному рівні.

Зважаючи на вищесказане, патогенетичну терапію больових синдромів потрібно обґрунтовувати з урахуванням співвідношень, що формуються в організмі.

Зміни функцій організму внаслідок болю

- Посилення м'язової активності* (рухова реакція)
- Підвищення тону скелетної мускулатури*
- Розширення кровоносних судин м'язів*
- Звуження судин внутрішніх органів*
- Підвищення в крові кількості еритроцитів*
- Посилення серцевої діяльності*
- Прискорення дихання*
- Підвищення обміну речовин і енергоутворення*
- Збільшення тромбоцитів і протромбіну*
- Розширення зіниць
- Підвищення утворення антитіл*
- Підвищення вмісту лейкоцитів у крові*
- Збільшення виділення слини*
- Зменшення секреції шлункового соку
- Зниження рухової функції ШКТ
- Посилення потовиділення*
- Звукова реакція*

Позначення: * - вказана зміна відіграє захисну роль для організму.

Види реакцій організму на больовий вплив

1. **Активна** (за Г. Сельє – реакція тривоги, стрес, за І.П. Павловим – фізіологічна міра захисту). Характеризується мобілізацією захисних сил організму з метою ліквідації джерела подразнення і спричинених ним

наслідків.

2. **Пасивна** – заціпеніння, шок, задубіння. Виникає за дуже сильного і тривалого болю. Характеризується різким пригніченням усіх фізіологічних функцій організму.

Антиноцицептивна система

Антиноцицептивна система - це мультиінтегративна захисна система, що викликає анальгезію й активується в загрозливих для життя ситуаціях. Функціональна антиноцицептивна система локалізується в стовбурі мозку і містить у собі нейротрансмітери (енкефаліни, серотонін, дофамін, ацетилхолін, норадреналін). Останнім часом центром системи вважають скупчення нейронів навколо сильвієвого водопроводу (центральна сіра біляводопровідна речовина). Для функціонування антиноцицептивної системи необхідний приплив аферентної імпульсації, її дефіцит порушує роботу системи, виконує функцію контролю болю. Активація ноцицептивної системи в нормі викликає і підвищення активності антиноцицептивних механізмів. Це положення можна викласти таким чином: для адекватної перцепції необхідний баланс активності системи ноцицепції та антиноцицепції.

Стимуляція системи больовими імпульсами приводить:

- а) до зменшення виділення медіаторів ноцицептивних сигналів (через опіатні рецептори (μ , ϵ , κ , δ , σ) і до посилення енкефалічної імпульсації по нейронах заднього рога спинного мозку;
- б) підвищення імпульсації по висхідних шляхах до нейронів ретикулярної формації, таламуса і гіпоталамуса;
- в) пригнічення переключення больових імпульсів на рівні сегментів спинного мозку;
- г) розповсюдження імпульсації на лімбічну систему.

Антиноцицептивна система бере участь у формуванні реакції на 3-х рівнях: 1) захисні рефлекси; 2) соматовегетативні реакції емоційного реагування; 3) комплекс психовегетативних стресових реакцій. Результатами включення антиноцицептивної системи є підвищення порога больової

чутливості, уповільнення проведення больових імпульсів, локалізація больового відчуття, зменшення інтенсивності емоційного відчуття болю.

Розділ 3. ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

3.1. Класифікація засобів, які застосовуються для лікування больового синдрому

У теперешній час основним методом запобігання і купірування болю є застосування ЛЗ. Терміном "болезаспокійливі засоби" прийнято називати речовини, які резорбтивною дією вибірково пригнічують чутливість до болю. Наведена класифікація засобів для лікування больового синдрому, містить також представників різних фармакологічних груп, що безпосередньо не мають анальгезуючої дії, однак застосовуються в комплексній терапії.

За локалізацією і механізмами дії (в окремих випадках – припустимими) класифікація болезаспокійливих засобів може бути представлена таким чином.

Класифікація засобів для лікування больового синдрому

1. Лікарські засоби центральної дії

1.1. Опіюїдні (наркотичні) анальгетики:

а) агоністи опіюїдних рецепторів: морфін, фентаніл, промедол, алфентаніл, піритрамід;

б) агоністи-антагоністи і часткові агоністи опіюїдних рецепторів: бупренорфін, буторфанол, налбуфін, пентазоцин, налорфін.

1.2. Неопіюїдні препарати центральної дії з анальгетичною активністю. Інгібітори ЦОГ переважно в ЦНС – ненаркотичні анальгетики, похідні пара-амінофенолу: парацетамол.

1.3. α_2 -адреноміметики: клофелін, гуанфацин.

1.4. Блокатори натрієвих каналів мембран: карбамазепін, дифенін, ламотриджин, мексилетин.

1.5. Інгібітори зворотнього нейронального захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну): доксемін, амітриптилін, імізін, циталопрам.

1.6. Антагоністи збудливих амінокислот: кетамін (субнаркотичними дозами), декстрометорфан, мемантин.

1.7. Засоби для наркозу: закис азоту, трилен, метоксифлюран.

- 1.8. Місцеві анестетики: новокаїн, лідокаїн, ропівакаїн, артикаїн.
- 1.9. Блокатори гістамінових H₁-рецепторів: димедрол, піпільфен, астемізол.
- 1.9. ГАМК_B-міметики: баклофен, фенібут, натрію оксibuтират.
- 1.10. Блокатори кальцієвих каналів:
- а) блокатори каналів L-типу: верапаміл, німодипін;
- б) блокатори каналів N-типу: SNX-111.
- 1.12. Речовини змішаного механізму дії (опіоїдний і неопіоїдний компоненти): трамадол, нефопам.

2. Лікарські засоби периферичної дії

Інгібітори ЦОГ у периферичних тканинах і ЦНС – ненаркотичні анальгетики із груп пропіонової кислоти, саліцилатів, похідних піразолону, антранілових кислот та ін.: ібупрофен, кетопрофен, кеторолак, напроксен, кислота ацетилсаліцилова, анальгін, мефенамова кислота, мелоксикам, лорноксикам, німесулід, целекоксиб.

3. Різні лікарські засоби, що використовуються в лікуванні больових синдромів

- 3.1. Агоністи серотонінових рецепторів 5-HT₁: суматриптан, золмітриптан.
- 3.2. Блокатори серотонінових рецепторів: метисергід, пізотифен.
- 3.3. Адренолітики: пропранолол, надолол, метопролол.
- 3.4. Препарати алкалоїдів ріжка: ерготамін, дигідроерготамін, кафергон.
- 3.5. Спазмолітики міотропної дії: папаверин, дротаверин (но-шпа), нітрогліцерин, амінофілін.
- 3.6. Спазмолітики, які впливають на функції медіаторних систем (М-холінолітики): атропін, метацин, пірензепін, платифілін, бускопан, бесалол.
- 3.7. Нейролептики: левомепромазин, хлорпромазин, дроперидол.
- 3.8. Транквілізатори: діазепам (седуксен), медазепам (рудотель), феназепам, лоразепам.
- 3.9. Міорелаксанти: мідокалм, сирдалуд.
- 3.10. Вітаміни групи В (тіамін, піридоксин).

- 3.11. Тиреокальцитонін (мікальчик, кальцитрин).
- 3.12. Соматостатин.
- 3.13. Засоби з анальгезуючою дією для місцевого застосування: анестезин, димексид, фіналгон, фастум-гель.
- 3.14. Природні і рослинні засоби для місцевого використання (препарати прополісу, корінь айру).

Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала диференційований поетапний підхід до проблеми знеболювальної терапії. Головним принципом її рекомендацій є призначення оптимального препарату відповідною дозою згідно з вираженістю больового синдрому. На першому етапі при болях помірної і середньої інтенсивності рекомендується застосовувати один з неопіїдних анальгетиків: парацетамол, ацетилсаліцилову кислоту, ібупрофен. Другий і третій етапи передбачають призначення опіїдних препаратів, які мають вищий ступінь знеболювальної дії. За неефективності монотерапії рекомендується додатково використовувати ад'юванти.

3.2. Ненаркотичні анальгетики

До класичних представників цієї групи належать саліцилати (кислота ацетилсаліцилова), похідні піразолону (амідопірин, анальгін та ін.) і пара-амінофенолу (фенацетин, парацетамол). Неопіїдні анальгетики мають безпечну, жарознижувальну і протизапальну дію. Частіше використовують неопіїдні анальгетики для лікування больових синдромів, обумовлених незлоякісними захворюваннями. Усі ці препарати мають такі спільні властивості:

- широко застосовуються для лікування болю помірної інтенсивності, головним чином, пов'язаного із запальними процесами;
- менш ефективні за інтенсивних болів, поступаються за силою дії опіїдним анальгетикам;
- доступні для амбулаторного лікування і не потребують участі медичного персоналу;

- за їхнього використання може бути отримана додаткова анальгезія в комбінації з ад'ювантними засобами й опіоїдами;
- мають обмеження в дозі: за подальшого її збільшення анальгетичний ефект не посилюється;
- неопіоїдні анальгетики не викликають розвитку толерантності чи фізичної залежності.
- більшість препаратів досить дешеві.

Класифікація НПЗЗ за хімічною структурою

1. Карбонові кислоти

- 1.1. Похідні саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота, дифлунізал, саліцилат натрію.
- 1.2. Неацетильовані саліцилати: магнію саліцилат, холінсаліцилат, салсалат.
- 1.3. Похідні оцтової кислоти: індометацин (метиндол), суліндак, толметин, диклофенак (ортофен), кеторолак (кеторол), фенклофенак.
- 1.4. Похідні пропіонової кислоти: ібупрофен (бруфен), напроксен (напросин), кетопрофен, сургам.
- 1.5. Похідні антранілової кислоти: мефенамова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумова кислота.

2. Енолінові кислоти

- 2.1. Піразолони: фенілбутазон, оксифенілбутазон, азапропазон.
- 2.2. Оксиками: піроксикам, ізоксикам, мелоксикам, теноксикам, судоксикам.
3. Похідні сульфонанлідів: німесулід (месулід, найз).
- 3.1. Похідні інших хімічних сполук: набуметон, целекоксиб, рофекоксиб.

Фармакокінетика ненаркотичних анальгетиків

Спільною властивістю ненаркотичних анальгетиків є досить висока абсорбція і біодоступність за орального способу застосування. Біодоступність препаратів складає до 60-90% (найменша 60-70% в ацетилсаліцилової кислоти і диклофенаку). Препарати добре проникають через шкіру, у м'язи і фасції, капсули суглобів, синовіальну рідину.

Ацетилсаліцилова кислота всмоктується шляхом пасивної дифузії, на

швидкість її всмоктування впливає кислотність у шлунку. Препарат всмоктується на 91%, при рН 3-4. Усмоктування погіршується за вживання гідрокарбонату натрію або натрієвої солі ацетилсаліцилової кислоти. Виявлено, що значно повільніше всмоктуються з ШКТ похідні піразолону і флуфенамова кислота, а індометацин усмоктується швидше.

Усім ненаркотичним анальгетикам, за винятком ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу, властивий високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (90-99%). Період напіввиведення препаратів коливається від 15 хв. до 7,2 годин. Крім того, є препарати, які тривалий час циркулюють в організмі, наприклад, напроксен і піроксикам, що дозволяє використовувати їх 1-2 рази за добу.

Ненаркотичні анальгетики найчастіше метаболізуються в печінці і виводяться через нирки у вигляді метаболітів. Продукти біотрансформації (за винятком бутадіону) не мають фармакологічної активності. При біотрансформації парацетамолу утворюється N-ацетил-p-бензохінон, який обумовлює нефро- і гепатотоксичну дію. Метаболіт бутадіону – оксифенбутазон доповнює гепатотоксичну протизапальну дію бутадіону, а також сприяє затримці натрію в організмі. Проникнення метаболітів салицилатів у тканини, зокрема в головний мозок, зростає при ацидозі, який сприяє збільшенню відсотка неіонізованих молекул у плазмі крові. Тому вживання ацетилсаліцилової кислоти дітьми у стані ацидозу небезпечно через можливу інтоксикацію.

Виводяться ненаркотичні анальгетики в основному через нирки, а бутадіон, напроксен, індометацин, диклофенак натрію - також через ШКТ.

При гострих болях фармакокінетичні вимоги до ненаркотичних анальгетиків такі: швидке і надійне засвоєння організмом; швидкий початок дії; швидке виведення без небажаних наслідків. Названим вимогам відповідають такі анальгетики: препарати пропіонової кислоти: ібупрофен, фенпрофен, кетопрофен, тіапрофенова кислота, флурбіпрофен; препарати антранілової кислоти: мефенамова кислота; препарати оцтової кислоти: толметин; препарати

аніліну: парацетамол. При тривалих болях анальгетичні препарати повинні мати подовжену дію.

Фармакокінетичні параметри деяких препаратів показані в таблиці 7.

Фармакокінетична характеристика

ненаркотичних анальгетиків

Препарат	Доза г/добу	Абсорбція	Біодоступність	Метаболізм	T _{1/2} , година	Елімінація
Ацетил- саліцилова кислота	3-4	80% переважно у верхніх відділах тонкого кишечника, залежить від pH середовища	Залежить від абсорбції, звичайно близько 70%	Протягом першої години метаболізується 90% препарату	0,5	80% - через нирки (60% у незмінному вигляді), 20% - через ШКТ і легені
Індометацин (метиндол)	0,1-0,15	100%	96-98% - за орального вживання; 85% - за ректального застосування	80% у печінці	4-9	70% - через нирки (20% у незміненому вигляді), 30% - через ШКТ
Ібупрофен (бруфен)	0,6-1,2	95-100% (їжа сповільнює швидкість абсорбції)	95-100%	90% у печінці	2-3	80% - через нирки (10% у незміненому вигляді), 20% - через ШКТ
Напроксен (напросин)	0,5-1,0	100%	100%	90% у печінці	12-15	98% - через нирки (10% у незміненому вигляді). Через ШКТ – 2%
Диклофенак натрію (ортофен, вольтарен)	0,1	близько 100%	60-70%	99% у печінці	1,5-3,5	75% - через нирки (1% у незміненому вигляді). Через ШКТ – 25%
Піроксикам	0,02- 0,03мг	близько 100%	близько 100%	95% у печінці	близько 40	100% - через нирки: (5% у незміненому вигляді)

Механізм дії ненаркотичних анальгетиків

Больовий синдром, що розвивається при запаленні, має, як і інші види болю, складний і неоднозначний механізм, що залежить від генезу запалення, попереднього лікування, чутливості організму до препаратів, особливостей організму. Показано, що в розвитку простого болю при запаленні відіграє роль вивільнення простагландинів і простагланцинів, що взаємодіють із біогенними амінами (брадикінін, гістамін, серотонін) і підвищують чутливість больових рецепторів до відчуття болю. Механізм цього процесу можна уявити таким чином: під впливом різних ушкоджувальних факторів (бактеріальні, небактеріальні) відбувається активація фосфоліпази A₂, далі з фосфоліпідів клітинної мембрани вивільняється арахідонова кислота. У результаті циклооксигеназного і ліпооксигеназного шляхів, перетворення арахідонової кислоти утворюються ейкозаноїди – простагландини, тромбосани, лейкотрієни, що й обумовлює різні фізіологічні, біохімічні, гормональні і нейрохімічні ефекти, характерні для запальної реакції.

Фармакологічні ефекти ненаркотичних анальгетиків пов'язують із тим, що вони пригнічують активність ферменту ЦОГ, під впливом якої в тканинах організму з ненасичених жирних кислот утворюються простагландини, які беруть участь у процесах запалення, гарячки і виникнення болю. Так, діючи на нервові закінчення, простагландини підвищують їхню чутливість до брадикініну – пептиду, що утворюється в тканинах при запаленні одночасно з простагландинами і який є стимулятором больових рецепторів. Пригнічуючи синтез простагландинів, ненаркотичні анальгетики знижують чутливість простагландинів нервових закінчень до брадикініну, зменшують набряк тканин у вогнищі запалення, послаблюють тим самим механічне стискання ноцицепторів у ньому. Центральна протибольова дія ненаркотичних анальгетиків пов'язана з проникненням препаратів через ГЕБ і блокадою синтезу простагландинів у центрах гіпоталамуса. Крім цього механізму, за рахунок блокування ЦОГ-1,2 знижується передача больових імпульсів на рівнях дорзальних корінців гангліїв, а також спинного і головного мозку.

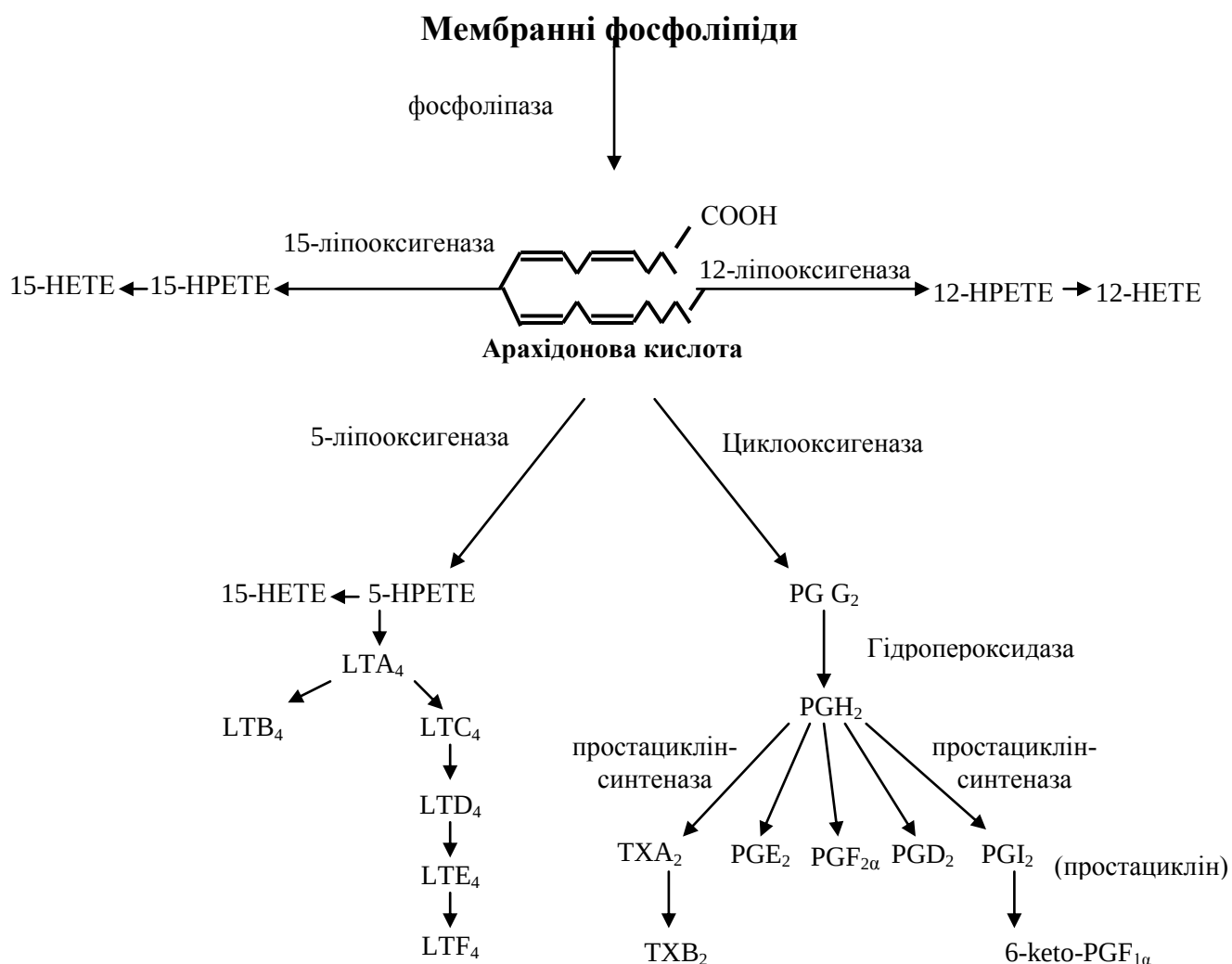


Рис. 2. Основні етапи синтезу ейкозаноїдів

Останнім часом поширеним стали препарати, які мають виражену протизапальну активність, пов'язану з анальгетичними і жарознижувальними властивостями. З групи ненаркотичних анальгетиків у нашій країні широко застосовують ацетилсаліцилову кислоту і парацетамол. Саліцилати і похідні піразолону, вже визначені як ненаркотичні анальгетики, можуть розглядатися одночасно як представники НПЗЗ. Вони можуть з успіхом використовуватися з метою знеболювання, подібно до інших ненаркотичних анальгетиків при головному і зубному болю, невралгіях, артралгіях, міалгіях, болючих менструаціях, у післяопераційному періоді.

Парацетамол мало впливає на ЦОГ у периферичних тканинах і тому практично не має протизапальної активності. Його безпечні

властивості обумовлені пригніченням синтезу простагландинів у ЦНС, де ці сполуки беруть участь у процесах передачі ноцицептивних імпульсів. Ацетилсаліцилова кислота здатна незворотно інгібувати ЦОГ у периферичних тканинах. Результати досліджень останніх років свідчать про те, що в її болезаспокійливому ефекті певну роль відіграє вплив на центральні ланки передачі ноцицептивних імпульсів.

Протягом останніх років установлене існування декількох ізоформ ЦОГ. Зокрема, ЦОГ-1 забезпечує синтез простагландинів, що регулюють нормальні фізіологічні функції клітин. Активність ЦОГ-2 підсилюється під впливом прозапальних стимулів, цей фермент стимулює синтез простагландинів, що беруть участь у розвитку запальних реакцій. Інгібування ЦОГ-1 є причиною виникнення основних побічних ефектів НПЗЗ – виразкового ураження шлунка і кишкового тракту, кровотеч, порушення функції нирок. У зв'язку з цим продовжується пошук вибіркового інгібіторів ЦОГ-2, які спричиняли б менше побічних ефектів. Одним із таких препаратів є мелоксикам, що за результатами клінічних випробувань має достатню протизапальну і болезаспокійливу активність і викликає відносно слабку ульцерогенну дію (В.В.Цурюканов, 1998). Виражена дія на ЦОГ-2 характерна для німесулідів і целекоксибів. Дані про селективні дії НПЗЗ на ЦОГ-2 наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Класифікація НПЗЗ за здатністю блокувати активність ЦОГ₁ і ЦОГ₂

1. Селективні інгібітори ЦОГ ₁	Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти
2. Інгібітори ЦОГ ₁ і ЦОГ ₂	Більшість НПЗЗ
3. Селективні інгібітори ЦОГ ₂	Мелоксикам (моваліс), німесулід (месулід, найз), набуметон, етодолак
4. Високоселективні інгібітори ЦОГ ₂	Целекоксиб, флусолід, МК-966, L-745337, NS-398, Ди-697
5. Специфічні інгібітори ЦОГ ₂	Целекоксиб, рофекоксиб

Варто звернути увагу на кеторолак (кеторол), який є інгібітором ЦОГ у

периферичних тканинах, однак при введенні анальгетичними дозами має досить помірний протизапальний ефект. В умовах експерименту і в клініці болезаспокійливий ефект кеторолаку перевищує ефект аспірину, індометацину або напроксену і може бути порівняний з дією опіоїдних анальгетиків. Подібно до інших НПЗЗ кеторол має жарознижувальний ефект і певну антиагрегантну властивість. У теперешній час накопичений значний досвід застосування препарату як дуже ефективного засобу для знеболювання в післяопераційному періоді. Виявляється висока ефективність препарату в усуненні болів, пов'язаних із великими абдомінальними, ортопедичними та гінекологічними операціями. Відомі підтвердження ефективності препарату при пологів, при травмах, нирковій кольці, а також в онкологічній, неврологічній і стоматологічній практиках. Передопераційне введення кеторолаку дозою 60 мг зменшує потребу в опіоїдах при проведенні анестезії і полегшує знеболювання в післяопераційному періоді. Вивчається дія препарату, спрямована на збереження опіоїду. Достовірно зниження дози морфіну (фентанілу) на 25-50 % спостерігається за одночасного використання в знеболюванні кеторолаку.

Значний інтерес становить новий швидкодіючий препарат Раптен Рапід, створений на субстанції диклофенаку, що відома давно і тривалий час застосовується. Однак на відміну від більшості препаратів, які використовуються у вигляді натрієвої солі, Раптен Рапід є сполукою диклофенаку з катіоном K^+ , що і забезпечує швидкий знеболювальний ефект (10-15 хв). Показанням до застосування препарату є больовий синдром запального генезу і травми. ЦОГ, яка міститься в різних тканинах, клітинах, субклітинних структурах, неоднаково чутлива до тому ж самого препарату, що і проявляється різною інтенсивністю ефекту. Якщо інтенсивність інгібування ЦОГ ацетилсаліцилової кислоти прийняти за 1, то активність бутадіону буде складати 5, мефенамової кислоти – 52, індометацину – 217. Таким чином, периферичний анальгетичний ефект ненаркотичних анальгетиків розглядається як наслідок усунення гіпералгезії, що виникає у вогнищах запалення.

Згідно з сучасними уявленнями, якість неопіоїдного анальгетика і його

токсичність значною мірою визначаються вибірковістю дії на ЦОГ₂, що дозволяє вважати за доцільне створення малотоксичних анальгетиків такого типу. Нижче наводиться класифікація відомих препаратів з урахуванням указаної ознаки (табл. 9) і показана характеристика основних ненаркотичних анальгетиків (табл. 10).

Таблиця 9

**Порівняльна активність препаратів щодо
циклооксигенази 1 і 2 типів
(Vane J.R., Botting P.M., 1996)**

Препарат	Співвідношення ЦОГ-1/ ЦОГ-2
Піроксикам	250
Толметин	175
Ацетилсаліцилова кислота	166
Суліндак	100
Індометацин	60
Толфенамова кислота	16,7
Ібупрофен	15
Парацетамол	7,4
Натрію саліцилат	2,8
Флурбіпрофен	1,3
Карпрофен	1
Мелоксикам	0,8
Диклофенак	0,7
Напроксен	0,6
Німесулід	0,1

Таблиця 10

Характеристика основних ненаркотичних анальгетиків

Назва	Середня доза (мг)	Інтервал між уживаннями (година)	Максима- льна добова доза (мг)	Період напів- життя (T _{1/2} , годи- на)
Похідні саліцилової кислоти				
Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)	500 - 1000	4 - 6	6000	4 - 12
Неацетильовані саліцилати				
Дисалцид	1500	2 - 4	5000	4 - 15
Долобід	1000	8 - 12	1500	7 - 15
Трилісат	1500	6 - 12	4000	4 - 15

Піразолонові похідні Фенілбутазон (бугазолідин)	100	6	400	40 - 80
Похідні арилпропіонової кислоти Ібупрофен (адвил, бруфен) Напроксен (напросин) Кетопрофен (кетонал) Флурбіпрофен (ансайд)	200 - 400 500 75 50 - 100	4 - 6 6 - 8 8 6 - 12	3200 1500 225 300	2 13 2 3 - 4
Похідні оцтової кислоти Індометацин (метиндол, індоцин) Кеторолак (кеторол) Суліндак (клінорил) Толметин (толектин) Диклофенак (вольтарен) Набуметон (релафен) Етодолак (лодин)	25 10 у/м 30 200 400 50 - 100 500 800	8 - 12 4 - 6 6 12 6 - 8 6 - 12 24 8 - 12	100 40 150 400 1600 200 2000 1200	3 - 11 3 - 11 3 - 8 16 1 - 2 2 22,5 - 30 7,3
Похідні антранілової кислоти Мефенамова кислота (понстил) Меколфенамат (мекломен)	500 100	6 6	1500 400	2 - 4 2 - 3
Оксиками Піроксикам (фелден)	20	24	20	30 - 86

У практичному використанні НПЗЗ важливо враховувати дані про їхню анальгетичну і протизапальну активність (табл.11), яка повинна відповідати інтенсивності больового синдрому або виразності запалення (з урахуванням індивідуальної чутливості організму).

Таблиця 11

Класифікація НПЗЗ за виразністю протизапального ефекту

(Зупанец І.А., Коваленко В.Н., Корж Н.А., 2001)

НПЗЗ із вираженою протизапальною активністю	
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота Дифлунізал Лізинмоноацетилсаліцилат
Піразолідини	Фенілбутазон Оксифенілбутазон Клофезон

Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин Суліндак Етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак
Оксиками	Піроксикам Теноксикам Мелоксикам
Алканони	Набуметон
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен Напроксен Фенопрофен Флурбіпрофен Кетопрофен Тіапрофенова кислота
Похідні сульфонанлідів	Месулід
Похідні інших хімічних груп	Целекоксиб
НПЗЗ зі слабкою протизапальною активністю	
Похідні антранілової кислоти	Мефенамова кислота Етофенамат
Піразолони	Метамізол Амінофеназол Пропіфеназол
Похідні параамінофенолу	Фенацетин Парацетамол
Похідні гетероарилоцтової кислоти	Кеторолак

Згідно з експериментальними даними анальгетична активність досліджуваних препаратів зменшується в такому порядку: диклофенак > індометацин > анальгін > амідопірин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > бутадіон > ацетилсаліцилова кислота.

Співвідношення анальгезуючої активності НПЗЗ у практиці знеболювання показало:

- ◆ 10 мг кеторолаку триметаміну перевищують або збігаються за силою дії з 650 мг аспірину, 600 мг парацетамолу, 400 мг ібупрофену, 100 мг фенілбутазону, 50 мг диклофенаку і 10 мг морфіну (за в/м введення).
- ◆ Кетопрофен = кетонал перевищує в деяких випадках дію анальгіну, диклофенаку (інших НПЗЗ) та комбінованого анальгетика баралгіну і

відповідає силі дії морфіну.

- ◆ Парацетамол порівняно з ацетилсаліциловою кислотою: 1000 мг ефективніші, ніж 650 мг ацетилсаліцилової кислоти; тривалість дії – 4 години.
- ◆ 500 мг дифлунізалу активніші 650 мг ацетилсаліцилової кислоти або парацетамолу, приблизно однакові комбінації парацетамол / кодеїн; діє повільно, але тривало.
- ◆ Диклофенак порівняно з ацетилсаліциловою кислотою має більш тривалу дію (200 мг приблизно дорівнюють 650 мг ацетилсаліцилової кислоти).
- ◆ Не поступаються властивостями ацетилсаліциловій кислоті неацетильовані саліцилати (магнію саліцилат, трилісат, ін.).
- ◆ 50 мг етодолаку активніші 650 мг ацетилсаліцилової кислоти – 100 мг перевищує анальгетичну активність комбінації парацетамол / кодеїн.
- ◆ 25 мг кетопрофену дорівнюють 400 мг ібупрофену, більше 650 мг ацетилсаліцилової кислоти; 50 мг – більше комбінації парацетамол / кодеїн.
- ◆ Мефенамова кислота порівняно з ацетилсаліциловою кислотою більш ефективніша при дисменореї, курс лікування - не більше 7 днів.
- ◆ У хворих на остеоартроз 200 мг целекоксибу приблизно дорівнюють 1000 мг напроксену. У хворих на ревматоїдний артрит 400 мг целекоксибу ефективніші диклофенаку SR (150 мг).
- ◆ Найчастіше клінічні дані свідчать про те, що для усунення болю запального генезу найефективніша така комбінація: індометацин = ібупрофен = наркотичні анальгетики.

Показання до застосування ненаркотичних анальгетиків

Анальгетична дія ненаркотичних анальгетиків найбільше проявляється за больових синдромів помірної інтенсивності. Парацетамол призначають при головному та зубному болях, невралгії, радикуліті, міалгії, дисменореї, ін. Німесулід (найз) ефективний при бурситі, артриті, ревматоїдному артриті, травмах, больових синдромах у післяопераційному періоді. Кеторолак (кеторол) показаний для купірування гострих больових синдромів м'язово-

кісткового походження (гострі розтягнення, вивихи, переломи), післяпологових і післяопераційних болів, при загостреннях ішіалгії, фіброміалгії, остеоартрозу, ін. Кетонал є ефективним засобом лікування болю, у тому числі післяопераційного, що дозволяє його застосовувати в хірургічній, травматологічній і онкологічній практиці. Зокрема в онкології відмічена висока ефективність кетонала при купірованні болю, який супроводжує метастази в кістки і ураження м'яких тканин з наявністю запального компонента. Кетонал може бути рекомендований для усунення гострого приступу мігрені, дисменореї, розповсюджених захворювань опорно-рухового апарата (остеоартрит, ін.) і післяопераційної моноанальгезії малоінвазивних операцій на органах черевної порожнини.

Велике значення для медичної практики мають препарати, що діють переважно на ЦОГ-2 (німесулід, ін.), тому що вони викликають менше ускладнень із боку ШКТ. Доцільне використання целекоксибу (100 і 200 мг 2 рази на добу) для зняття післяопераційного болю, оскільки за ефективністю він не поступається препаратам, які традиційно застосовуються, а ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту викликає рідше і не впливає на агрегацію тромбоцитів. Місцеве застосування препаратів показане при травматичних ушкодженнях м'яких тканин, розтягненнях м'язів і сухожиль, при опіках I, II ступеня, артритих і артрозах.

Побічні ефекти ненаркотичних анальгетиків

У зв'язку з можливістю виникнення серйозних побічних ефектів (агранулоцитоз, апластична анемія, пригнічувальна дія на функцію тромбоцитів) у багатьох країнах різко обмежене застосування похідних піразолону, а також фенацетину. Найчастіше побічні реакції виникають із боку ШКТ (гастропатії, дуоденопатії, езофагопатії). У таблиці 12 наведена порівняльна оцінка ульцерогенної активності ненаркотичних анальгетиків. Відомі декілька факторів, що збільшують ризик розвитку шлункових виразок, а саме: вік понад 65 років, великі дози і /або одночасне вживання декількох НПЗЗ, яке поєднується з терапією глюкокортикостероїдами, жіноча стать,

паління, вживання алкоголю, наявність *Helicobacter pylori*, тривалий період терапії. Найчастішими побічними ефектами препаратів цієї групи є:

1. Шлункові кровотечі (0,5 – 3 % від виявлених побічних ефектів).
2. Нудота, відсутність апетиту, стоматит, блювання, гастралгія, діарея (10 – 30%).
3. Шкірні ускладнення (12 – 15 % - кропивниця, фотосенсибілізація, свербіж). Тяжкі ураження шкіри викликає ізоксикам.
4. Токсична дія щодо нирок (інтерстиціальний нефрит, уповільнення клубочкової фільтрації, підсилення хронічної ниркової недостатності. Частіше викликають - бутадіон, анальгін, аспірин, кеторолак;
5. Гепатотоксична дія (частіше – парацетамол, індометацин, диклофенак);
6. Порушення нейросенсорної сфери (1 – 10 % - запаморочення, головний біль, відчуття стомлення, розлад сну).
7. Порушення психіки – галюцинації, сплутаність свідомості, депресія, сонливість (індометацин, аспірин).
8. Зниження гостроти слуху (аспірин, дифлунізал).
9. Гематологічні ускладнення – гіпохромна, гемолітична анемія, тромбоцитопенії (похідні піразолону).
10. Нейтропенія, агранулоцитоз (викликає анальгін=метамизол натрія=метамизол содиум. Використання анальгіну, а також бутадіону заборонено або обмежено в багатьох країнах).
11. Помутніння рогівки, зміна полів зору (частіше - ібупрофен, індометацин).
12. Тяжка енцефалопатія в поєднанні з ураженням печінки - синдром Рея (аспірин, особливо в дітей до 3-12 років внаслідок вірусної інфекції!).
13. Тератогенний вплив.
14. Гальмування пологової діяльності.
15. Астматична тріада, риніт, кон'юнктивіт (аспірин, піразолони).

Рідше зустрічаються гострий набряк легень (саліцилати токсичними дозами), гіперчутливий пневмоніт (напроксен, ібупрофен, суліндак, фенілбутазон), гарячка (ібупрофен), кардит (фенілбутазон), панкреатит

(суліндак), гострий проктит (мефенамова кислота), асептичний менінгіт (ібупрофен), васкуліт (фенілбутазон, індометацин, напроксен).

Таблиця 12

**Порівняльна оцінка ульцерогенної активності
еквівалентних доз препаратів**

Препарат, доза	Ступінь ушкодження тканини
Месулід 100 мг/кг	4,6
Мефенамова кислота 100 мг/кг	8,5
Ібупрофен 100 мг/кг	9,0
Напроксен 100 мг/кг	18,6
Кетопрофен 100 мг/кг	42,1
Диклофенак 20 мг/кг	44,2
Індометацин 20 мг/кг	48,0

Серед інших заходів профілактики синдрому гастропатії варто віддавати перевагу монотерапії мовалісом (мелоксикамом), німесулідом, поєднанню диклофенаку з мізопростолом або неацетильованим саліцилатам як препаратам із меншим ульцерогенним ризиком.

Принципи застосування ненаркотичних анальгетиків, а також анальгетиків із групи НПЗЗ можна уявити таким чином:

1. Вибираючи анальгетик, необхідно враховувати відповідність вираженості больового синдрому силі знеболювальної дії препарату. За відсутності ефекту протягом 3-4 днів необхідно здійснити заміну препарату на більш ефективний.
 2. Для лікування гострого і хронічного болю потрібно обов'язково враховувати фармакокінетичні властивості анальгетиків.
- ✓ Відповідно до рекомендації ВООЗ, при гострих больових синдромах слід застосовувати анальгетики, які за параметрами фармакокінетики (усмоктування, виведення) відповідають цьому типу болю: (ібупрофен, кетопрофен, тіапрофенова кислота, мефенамова кислота; парацетамол, ін.), однак не використовувати препарати з невідповідними фармакокінетичними параметрами (табл. 13).

- ✓ При хронічному помірному болю доцільно використовувати анальгетики з тривалою дією (оксиками, солпафлекс (ібупрофен ретард), месулід, диклофенак ретард, ін.).
- 3. Ретельно визначати потрібну для клінічного ефекту дозу:
 - а) у гострих випадках використовувати підвищені дози;
 - б) за тривалого курсового лікування починати з повної добової дози;
 - в) за досягнення ефекту доцільно перевести хворого на підтримувальну дозу (1/4 – 1/6 терапевтичної дози).
- 4. Правильно вибирати шлях введення препарату:
 - а) у гострих випадках потрібно призначати препарати парентеральним шляхом введення (кеторолак, аспізол, анальгін, ксефокам, диклофенак);
 - б) при захворюваннях ШКТ – використовувати ректальні способи введення (або парентеральне);
 - в) за необхідності доцільно використовувати одночасно загальне і місцеве призначення анальгетиків (ефективність знеболювання при цьому підсилюється).
- 5. При больових синдромах рекомендується синхронізувати вживання препаратів із максимальною вираженістю болю протягом доби, а при необхідності використовувати превентивне призначення анальгетиків.
- 6. Потрібно уникати призначення потенційно токсичних препаратів або їхніх комбінацій:
 - а) аспірин, бутадіон, індометацин – не використовувати при схильності до затримки води в організмі;
 - б) індометацин - не призначати при психічних порушеннях у хворого;
 - в) анальгін, бутадіон – не застосовувати в хворих із лейкопеніями;
 - г) аспірин не використовувати в дітей (до 8 років) при вірусній інфекції.
- 7. Тривалість фармакотерапії потрібно визначати з урахуванням характеру больового синдрому, загального стану організму, індивідуальної переносності препаратів:

- а) довгостроково не призначати анальгін, бутадіон, кеторолак, індометацин;
 б) можна використовувати довгостроково парацетамол, німесулід, мелоксикам (або інші малотоксичні ЛЗ).
8. Використовувати за необхідності комбінації з іншими анальгетичними препаратами. Комбінувати два препарати з групи неопіїдних анальгетиків не рекомендують у зв'язку зі зростанням побічних дій. Іноді доцільні такі комбінації: "аспірин + парацетамол" або "ібупрофен + парацетамол", "диклофенак + парацетамол", «німесулід + парацетамол».
9. Максимально обмежують застосування ЛЗ при вагітності і лактації.

Таблиця 13

**Препарати ненаркотичних анальгетиків, які недоцільно
застосовувати за гострих болів**

№ п/п	Препарати (торгові аналоги)	Форма застосування	Причина непридатності застосування
1.	Диклофенак натрію (ортофен, біоран, реводина, вольтарен, диклоран)	табл.	Слабка, мінлива біосприйнятність таблеток у різних пацієнтів . Запізнення ефекту
2.	Індометацин (метиндол)	табл.	Варіювання часу напіввиведення внаслідок різної в кожного пацієнта ентерогепатичної рециркуляції. Затримка виведення
3.	Напроксен (напросин)	табл.	Уповільнене виведення (12-18 годин). Придатний тільки при болях, які вимагають багатоденного лікування
4.	Оксиками (всі препарати)	табл.	Тривалий час напіввиведення
5.	Фенілбутазон (бутадіон)	табл.	Тривалий час напіввиведення
6.	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)	табл.	Залежно від дози виведення
7.	Дифлунізал (долобід)	табл.	Залежно від дозування виведення

Клінічні прояви взаємодії деяких ненаркотичних анальгетиків показані в

Взаємодія ненаркотичних анальгетиків

Препарат	Взаємодіючі лікарські засоби	Можливі ефекти
Анальгін	Кофеїн, кодеїн, барбітурати, фенацетин. Левоміцетин, сульфаніламід, ристоміцин, хінідин, метотрексат, інші гематотоксичні препарати	Синергізм дії Зростання гематотоксичності
Аспірин	Фенацетин, нейролептики, транквілізатори, снодійні, місцеві анестетики, барбітурати, кофеїн, тіамін, піридоксин	Зростання анальгетичного ефекту
	Парацетамол, піридоксин	Синергізм дії (часто використовувана комбінація)!
	Атропін	Зростання ульцерогенного ефекту
	H ₂ - гістаміноблокатори	Зниження ульцерогенної дії
	Антациди	Підвищують нирковий кліренс саліцилатів
	Кортикостероїди	Зменшують концентрацію саліцилатів
	Оральні антикоагулянти	Підвищують ризик кровотеч
	Гепарини	Підвищує ризик шлункових кровотеч
	Оральні антидіабетичні лікарські засоби	Гіпоглікемічний ефект підвищується
	Спіронолактон	Зменшення діурезу
	Вольтарен, індометацин, напроксен	Саліцилати знижують біодоступність зазначеного препарату за орального вживання

	Трициклічні антидепресанти, тіопентал (інші барбітурати)	Концентрація у плазмі збільшується інших
	Пробенецид	Інгібування урикозуричного ефекту пробенециду
	Аскорбінова кислота, циметидин	Явища саліцилізму: шум у вухах, зниження слуху, непритомність, блювання, делірій
Бутадіон	Препарати дигіталісу	Зниження інотропного ефекту
	Препарати золота, цитостатики, Д-пеніциламін, левоміцетин, сульфаніламід, нітрофуран	Збільшення гематотоксичної дії
	ГКС	Підсилення дії
	Пеніциліни, ПАСК	Бутадіон зменшує нирковий кліренс препаратів
	Інсулін	Бутадіон підсилює гіпоглікемію
	Хінгамін	Бутадіон підвищує ризик розвитку дерматозів
Диклофенак натрію	Препарати літію	Сповільнене виведення літію, підвищення його токсичної дії
	Парацетамол	Збільшення анальгетичної дії
Ібупрофен	Парацетамол	Збільшення анальгетичної дії
Кеторолак	Інгібітори АПФ	Підвищується ризик розвитку порушень функції нирок (особливо в пацієнтів із гіповолеємією)
	Ципрофлоксацин	Підвищення частоти появи головного болю, порушення сну, тривожність, галюцинації
	Бета-лактамі антибіотики і аміноглікозиди	Можливе сповільнене виведення нирками всіх препаратів (особливо у пацієнтів старечого віку)

Індометацин	Антикоагулянти	Підвищується ризик розвитку кровотеч
	ГКС	Підсилення протизапальної дії
	Фуросемід	Зниження діурезу внаслідок гальмування натрійурезу
	Пропранолол і тiazидні діуретики	Зниження гіпотензивного ефекту

Протипоказаннями до застосування ненаркотичних анальгетиків можуть бути такі причини:

1. Підвищена чутливість до препарату.
2. Виразкова хвороба в активній фазі.
3. Бронхіальна астма.
4. Патологічна схильність до кровотеч.
5. Виражена цитопенія.
6. Хронічна недостатність кровообігу (тяжка форма).
7. Ниркова недостатність.
8. порушення функції печінки.
9. Психічні порушення.
10. Лактація, вагітність.
11. Дитячий вік (аспірин – до 8 років, індометацин – до 14 років).

Орієнтовні добові терапевтичні дози і режими дозування ненаркотичних анальгетиків показані відповідно в таблицях 15 і 16.

Таблиця 15

**Орієнтовні добові терапевтичні дози
ненаркотичних анальгетиків**

Препарат	Інтервали доз
Ацетилсаліцилова кислота	3-4 м за добу
Індометацин	
Напроксен	100-150 мг за добу 750-1000 мг за добу
Диклофенак натрію	
Ібупрофен	100-150 мг за добу
Кетопрофен	
Мефенамова кислота	200-2400 мг за добу
Піроксикам	

Парацетамол	100-300 мг за добу
Німесулід	750-1500 мг за добу
Мелоксикам	10-20 мг за добу
	2-4 г за добу
	200 мг за добу
	7,5-15 мг за добу

Таблиця 16

Дозування ненаркотичних анальгетиків

Препарати	Разова доза (у мг)	Інтервал між уживанням доз	Максимальна добова доза (у мг) (неретардна)
Ацетилсаліцилова кислота	500 - 1000	Через 4 години	6000
Парацетамол	500 - 1000	Через 4 години	6000
Метамізол	500 - 1000	Через 4 години	6000
Ібупрофен	200 - 400	Через 4-6 годин	2400
Флурбіпрофен	50 - 100	Через 6-8 годин	300
Диклофенак	50	Через 6-8 годин	150
Індометацин	25 - 50	Через 6-8 годин	200

Критерії оцінки ефективності анальгезії розроблені недостатньо, що зокрема обумовлено складністю і багатогранністю генезу больових синдромів, а також індивідуальним відчуттям болю. Відомі такі методи контролю ефективності знеболювання:

1. Оцінка загальної вираженості болю в суглобах за чотирьох-п'яти бальною системою: 0 – відсутність болю; 1 – слабкий біль, може бути переривчастий чи постійний, але не заважає сну; 2 – помірний біль, що непокоїть, порушує сон (хоча б один раз за ніч); 3 – сильний, майже постійний біль; 4 – дуже сильний біль.
2. Тривалість ранкової скутості (визначається в годинах із моменту пробудження).
3. Суглобний індекс. Болючість оцінюється за чотирибальною системою: 0 - відсутність болю; 1 – хворий говорить про болючість у місці тиску; 2 - хворий говорить про болючість і морщиться; 3 – хворий намагається

припинити вплив на суглоб.

4. Суглобний рахунок – визначається числом суглобів, у яких виявлена болючість при пальпації.
5. Функціональний ЛП індекс - визначається за допомогою опитувальника, що містить 17 питань, які з'ясовують можливість виконання кількох елементарних побутових дій за участю різних груп суглобів.

Додаткові клінічні тести оцінки ефективності

- Індекс припухлості – сумарне числове вираження припухлості, що оцінюється візуально за такою градацією: 0 – відсутність припухлості; 1 – сумнівна чи слабовиражена припухлість; 2 – явна припухлість; 3 – сильна припухлість. Проводиться оцінка припухлості таких суглобів: ліктьових, променево-зап'ясткових, п'ястково-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобів кісток, колінних і гомілковостопних.
- Окружність проксимальних міжфалангових суглобів - обчислюється сумарно для лівої і правої кисті.
- Сила стиску кисті – оцінюється або за допомогою спеціального приладу, або за стиском манжетки тонометра, наповненої повітрям до тиску 50 мм рт. ст. Хворий проводить кожною рукою по 3 стиски. Враховується середнє значення.
- Час проходження відрізка шляху. Цей тест варто застосовувати, коли наявне ураження суглобів ніг.
- Тест Кейтеля – функціональний тест для оцінювання обсягу рухів суглобів.

Лабораторні тести

- Оцінка величини ШОЕ; ревматоїдний фактор; С-реактивний білок; сіалова проба; серомукоїд сироватки.
- Визначення IgA , IgM, IgG, титру загального гемолітичного комплексу; визначення трансаміназ АСТ, АЛТ.

3.3. Наркотичні анальгетики

Опіїодні анальгетики. Терміном "опіати" звичайно позначають речовини,

отримані з опію – морфін, кодеїн, а також напівсинтетичні сполуки, які одержують на основі зазначених алкалоїдів чи тебаїну, що міститься в опії. Опіоїдами називаються всі речовини природного і синтетичного походження, які взаємодіють з опіоїдними рецепторами і подібні до морфіну за фармакологічними властивостями.

Фармакологічні ефекти опіоїдних анальгетиків обумовлені взаємодією з опіоїдними рецепторами нервової системи і периферичних тканин. Морфін, фентаніл, алфентаніл, суфентаніл та інші препарати складають групу агоністів опіоїдних рецепторів, виявляючи найбільшу спорідненість до μ -рецепторів. Бупренорфін, буторфанол, налбуфін, пентазоцин належать до групи часткових агоністів та агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів. Ефекти, що виникають при взаємодії опіоїдів із різними підтипами рецепторів, подані в таблиці 17.

Таблиця 17

**Ефекти, що виникають за порушення різних
підтипів опіоїдних рецепторів**

Підтипи рецепторів	Ефекти
μ	Анальгезія, пригнічення дихання, ейфорія, формування залежності, седативний ефект (пригнічення просування вмісту по травному тракту)
κ	Анальгезія, седативний ефект, психозоміметичний ефект
δ	Анальгезія

Опіум одержують з опійного маку, він містить близько 20 алкалоїдів, зокрема морфін, кодеїн, тебаїн і папаверин. Тебаїн і папаверин не є анальгетиками, тебаїн – попередник деяких напівсинтетичних опіатних агоністів (наприклад, еторфіну) й антагоністів (налоксон). Папаверин – вазодилататор, що у теперешній час відносно обмежено застосовується в клініці, на його основі створений препарат верапаміл, що є блокатором кальцієвих каналів. Основний алкалоїд опію – морфін, який міститься в концентрації близько 10%. Кодеїн міститься в концентрації менше 0,5% і для використання його як препарат синтезують із морфіну. Нижче показана

класифікація наркотичних анальгетиків з урахуванням хімічної структури і впливу на рецептори, а також за тривалістю дії препаратів.

Класифікація наркотичних анальгетиків

(Гусєв Е.И., Дробушева Н.А., Никифоров А.С., 1998)

1. Агоністи опіатних рецепторів:

а) група морфіну і близьких за структурою синтетичних сполук:

Aethylmorphin*, Codein*, Codeini phosphas*, Dextromethorphan*, Dextropropoxyphen*, Diacetylmorphin*, Diamorphin*, Dihydrocodein*, Hydromorphon*, Meperidin*, Methadon*, Morphilongum**, Morphin*, Omnoponum**, Oxycodon*, Phenazocine*, Pholcodine*, Pethidin*, Propoxyphen*

б) похідні фенілпіперидину й інші опіоїдні синтетичні анальгетики: Alfentanil, Dimenoxadoli HCL, Loperamid, Fentanyl, Piritramid, Prosidolum, Sufentanil, Tilidin, Trimeperidinum HCL (Promedolum)

2. Агоністи - антагоністи опіатних рецепторів: Butorphanolum*, Nalorphin*, Nalbuphin*, Oximorphon*, Pentazocin*

3. Часткові агоністи опіатних рецепторів: Buprenorphin*

4. Агоністи опіатних рецепторів, які мають змішаний механізм дії: Tramadol*

5. Антагоністи опіатних рецепторів: Naloxon*, Naltrexon*

6. Препарати інших груп: Neforam*; Комбіновані засоби:

Algaphon, Co- proxamol, Destirol, Diantalvic, Perdolan, Prodein, Ridol, Sedalgin, tab. contra tussim, Spasmoveralgin, Thalamonal, Valoron n і ін.

Примітка:

* - міжнародна назва

** - назва, прийнята як нефірмова в деяких країнах, або основна.

Класифікація наркотичних анальгетиків

за тривалістю дії

1.Тривалої дії: лофентаніл (до 10 год), MST-continus = морфін

(12ч.), морфілонг (до 24 год), дюрагезик= фентаніл (трансдермальна лікарська

форма (до 72 год)

2.Середньої тривалості дії: морфін, промедол (3-4 год)

3.Короткої дії: фентаніл (20-30 хв)

4.Ультракороткої дії: алфентаніл (15-20 хв)

Фармакокінетика наркотичних анальгетиків

Більшість наркотичних анальгетиків добре всмоктуються зі слизових оболонок носа, порожнини рота і ШКТ. Біодоступність препаратів за вживанням усередину незначна і складає 20-30% через їхню біотрансформацію в печінці за першого проходження. Дозу препаратів для вживання всередину необхідно підбирати індивідуально, тому що кількість ферментів, які беруть участь у біотрансформації, варіабельна в різних людей. На фармакокінетику наркотичних анальгетиків значною мірою впливає розчинність їх у жирах (про яку свідчить коефіцієнт розчинності октанол/вода). Наприклад, для малорозчинного в жирах морфіну цей коефіцієнт складає 6, для петидину – 525, для фентанілу – 11220. Наслідком цього є те, що дифузійна здатність петидину в ЦНС у 13,6 раза фентанілу – 162 рази вища, ніж морфіну (Оболонцев Н.И., Михневич К.Г., 1996 г). Деякі препарати призначають тільки парентерально (фентаніл, суфентаніл, алфентаніл, налбуфін, бупренорфін, буторфанол), деякі – тільки ентерально (пропоксифен). Інші фармакокінетичні параметри основних представників групи наркотичних анальгетиків наведені в таблиці 18.

Таблиця 18

Фармакокінетичні характеристики наркотичних анальгетиків

Анальгетик	Початок дії, хв	Максимальний ефект, хв	Тривалість дії, година
Морфін:			
внутрішньовенно	5-10	30-40	4-5
внутрішньом'язово	10-20	45-80	5-6
Бупренорфін:			
внутрішньовенно	10-15	30-60	6-8
внутрішньовенно	15-30	60-90	6-8
сублінгвально	25-35	90-120	8-12
Буторфонол:			

внутрішньовенно	5-10	20-30	3
внутрішньом'язово	15-30	46-60	3-4
Налбуфін:			
внутрішньовенно	5-10	30-40	4-5
внутрішньом'язово	15-20	45-80	5-6
Трамадол:			
внутрішньовенно	10-15	30-45	4-5
внутрішньом'язово	30-45	45-60	5-6

За п/шк, в/м та інтраназального введення ефект більшості препаратів розпочинається через 10-15 хв, за в/в – через 5 хв, за перорального вживання – через 20-30 хв. Значно рідше використовуються інші шляхи введення наркотичних анальгетиків – у епідуральний або субарахноїдальний простір хребетного стовпа, ректальне або трансдермальне введення. Деякі наркотичні анальгетики, зокрема фентаніл, добре всмоктуються в кров через шкіру, що дало можливість запропонувати їхні трансдермальні лікарські форми. Фентанілова трансдермальна система, що випускається за назвою Duragesic, забезпечує тривалий анальгетичний ефект препарату, який усмоктується через шкіру зі швидкістю (залежно від лікарської форми) 25, 50, 75 і 100 мкг за годину. Тривалість дії препарату – до 72 годин.

Зв'язок із білками плазми крові наркотичних анальгетиків різний (наприклад, для морфіну- 35%, для фентанілу – 80%). Препарати добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. Обсяг їхнього розподілу варіює від 3 до 5 л/кг. Період напівелімінації з крові для більшості препаратів складає 2-3 год. Метаболізм опіоїдних анальгетиків відбувається головним чином у печінці (шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою), а також у нирках. Деякі з водорозчинних метаболітів, наприклад, морфін-6-глюкуронід, анальгетично активні. При цирозі печінки спостерігається кумуляція препаратів в організмі. Реміфентаніл гідралізується неспецифічними естеразами в плазмі і тканинах, тому його кінетика не змінюється при порушеннях функції печінки або нирок. Виявлено, що глюкоронідам морфіну, які утворюються в печінці, властива менша анальгетична активність, ніж самому морфіну (Бороян Р.Г., 2000). Виведення метаболітів (90-93%)

здійснюється із сечею.

Механізм дії наркотичних анальгетиків

Відкриття в 1975 р. ендогенних опіоїдних пептидів (енкефаліни, ендорфіни, динорфіни) стало основою з'ясування механізмів анальгезуючої дії наркотичних анальгетиків. Ендогенні опіоїди становлять собою нейромедіатори складних систем, що інгібують больові відчуття. Вони здатні взаємодіяти зі специфічними опіоїдними рецепторами, з якими реагують і вводяться в організм опіоїди. Болезаспокійливий ефект наркотичних анальгетиків обумовлений їхнім впливом на міжнейронну передачу ноцицептивних імпульсів на різних рівнях ЦНС.

Взаємодіючи з опіоїдними рецепторами, переважно μ , κ , σ , які розташовуються на пресинаптичній мембрані тонких первинних аферентів спинного мозку, морфін зменшує виділення медіаторів ноцицептивних сигналів. Пресинаптична дія морфіну обумовлена відкриванням калієвих (μ - і σ -рецептори) або блокуванням кальцієвих (κ -рецептори) каналів. Обидва процеси приводять до зменшення руху іонів кальцію в закінчення С-волокон, що викликає зменшення виділення медіаторів. Із закінчень С-волокон виділяються різні медіатори, зокрема тахікініни, що збуджують амінокислоти, деякі збудливі пептиди, які взаємодіють із численними рецепторами. Пресинаптична дія морфіну, яка призводить до зменшення виділення медіаторів, розцінюється у теперешній час як найбільш ефективний компонент у механізмі розвитку анальгезії.

Внаслідок порушення опіоїдних рецепторів постсинаптичної мембрани відбувається її гіперполяризація і гальмування активності нейронів заднього рога, що беруть участь у проведенні больових імпульсів. Крім того, наркотичні анальгетики підсилюють гальмівні впливи окремих структур середнього і довгастого мозку (біляводопровідна сіра речовина, ядра шва й ін.) на активність нейронів спинного мозку. Морфін викликає зміни в емоційній сфері, які можуть служити причиною зниження емоційно негативного відчуття болю (В.В.Цурюканов, 1998). Відомо, що кожен вид рецепторів має ще декілька

підтипів. Лікарський засіб може мати властивість як агоніста, так і антагоніста щодо того ж самого рецептора, що і пояснює розбіжності в дії окремих опіоїдів (табл. 19).

Таблиця 19

Характер дії опіатів на рецептори

ОПІАТ	Рецептори		
	μ	κ	δ
Морфін	А	А	Н
Бупренорфін	ЧА	Н	Н
Налорфін	АГ	ЧА	А
Пентазоцин	АГ	ЧА	А
Налбуфін	АГ	ЧА	А
Мептазинол	ЧА	Н	Н
Морадол	Н	А	Н
Налоксон		АГ	АГ

Примітка: А – агоніст рецепторів, АГ – відповідно антагоніст, ЧА – відповідно частковий агоніст.

Внаслідок стимуляції рецепторів виникають характерні фармакологічні ефекти. Найбільш вивчені властивості препаратів показані в таблиці 20.

Таблиця 20

Ефекти опіатів при взаємодії з рецепторами

Ефекти	Клас рецепторів		
	μ	κ	σ
Анальгезія	+	+	–
Дихання	Депресія	Депресія	Стимуляція
Емоційна сфера	Ейфорія	Седація	Дисфорія
Око	Міоз	Міоз	Мідріаз
Відміна морфіну	Абстиненція	Абстиненція	Абстиненція

Деякі дослідники вважають, що опіоїди викликають анальгетичний ефект часто за рахунок взаємодії з периферичними рецепторами. Відомо, що синтез опіоїдних рецепторів відбувається, крім інших утворів, у клітинах чутливих гангліїв задніх корінців спинного мозку. Ці рецептори транспортуються по тонких аферентних волокнах у двох напрямках: ті, що пересуваються до

центру, стають пресинаптичними на первинних нервових закінченнях і активізуються при запаленні. В ушкоджені тканини надходять ендogenousні опіюїдні пептиди, можливо, у зв'язку з проліферацією імунних клітин. Ці пептиди беруть участь у запальних процесах, виступаючи як антагоністи інших ендogenousних речовин, наприклад, субстанції Р.

Аналіз ефективності опіюїдних анальгетиків за їх місцевого застосування (в ділянці плечового сплетення, периневрально, в хірургічну рану, інтраперитонеально, інтраплеврально і т.д.) не виявив достовірного болезаспокійливого ефекту за винятком випадків, коли препарати вводили в порожнину суглоба. У перспективі опіюїди, що не проникають у ЦНС, і в зв'язку з цим позбавлені побічних ефектів центрального походження, могли б виявитися ефективними анальгетиками при запаленні.

Фармакологічні ефекти морфіну

Морфін - це типовий представник наркотичних анальгетиків групи агоністів опіатних рецепторів, який у більшості досліджень і в літературі приймають за "золотий стандарт". У цьому розділі будуть описані фармакологічні властивості морфіну, а також дана порівняльна характеристика інших наркотичних анальгетиків.

Агоністи опіюїдних рецепторів мають виражену болезаспокійливу властивість, що дозволяє застосовувати їх для купірування сильних болів різного походження. Анальгезія і пригнічення дихання зростають пропорційно збільшенню введеної дози. Агоністи опіюїдних рецепторів - одна з найбільш небезпечних груп лікарських засобів у зв'язку з виникненням залежності, тобто вони мають високий наркогенний потенціал.

Морфін - еталонний препарат цієї групи. Його основний ефект – болезаспокійливий – розвивається за збереження свідомості. Під впливом морфіну змінюється суб'єктивна оцінка болю і ставлення до нього. При цьому спостерігається зміна параметрів, які характеризують больову реакцію: збільшується поріг сприйняття болю, подовжується період переносності болю, послаблюються емоційно-поведінкові реакції на біль. Анальгезія

супроводжується змінами психічної сфери: знижується самоконтроль, збуджується уява; в деяких випадках виникає ейфорія. Іноді розвивається сонливість.

Центральні ефекти

- Анальгезія – більш виражена, ніж у ненаркотичних анальгетиків.
- Пригнічення дихання (пов'язане з гальмуванням стовбурних механізмів його регуляції).
- Пригнічення кашльового рефлексу (пов'язане з гальмуванням експіраторного центру).
- Седативний ефект – пригнічення свідомості, порушення здатності до розумової діяльності.
- Снодійний ефект – поверхневий сон (виникає частіше в молодих).
- Ейфорія, зникнення чи притуплення неприємних емоцій.
- Нудота, блювання (внаслідок активації тригерної зони на дні IV шлуночка).
- Ригідність м'язів тулуба – підвищення тону (реалізується на спінальному рівні).
- Підвищення спінальних рефлексів (внаслідок усунення спадного гальмування простого двохнейронного рефлексу).
- Міоз (підвищення тону ядра окорухового нерва).

Периферичні ефекти

- Обмеження перистальтики, обстипаційний ефект.
- Брадикардія й артеріальна гіпотензія (пов'язана з підвищенням тону ядра блукаючого нерва).
- Підвищення тону гладкої мускулатури сечоводів, сечового міхура і сфінктера уретри, зменшення сечовиділення.
- Підвищення тону гладкої мускулатури біліарного тракту, сфінктера Одді.
- Підвищення тону м'язів бронхів, гладкої мускулатури матки.
- Гіпотермія, зниження основного обміну.

Опійодні препарати відрізняються за фармакокінетичними та

фармакодинамічними властивостями, що має важливе значення для їх клінічного застосування.

Агоністом опіоїдних μ -рецепторів є фентаніл. Анальгетичною активністю в умовах експерименту фентаніл перевищує морфін у 200 - 400 разів. Відповідно до клінічних спостережень анальгетична активність фентанілу також значно вища, ніж морфіну. Знеболювальний ефект виникає через 1 - 2 хв після внутрішньовенного введення. Анальгезія після однократного введення спостерігається протягом 20-30 хв. Надалі відбувається зниження больової чутливості. За внутрішньом'язового чи підшкірного введення ефект настає через 5-10 хв і він більш тривалий, ніж за введення препарату у вену. Короткочасність ефекту фентанілу зумовлена швидким метаболізмом молекул. Біотрансформація фентанілу відбувається головним чином у печінці. Виділяється препарат нирками і через шлунково-кишковий тракт переважно у вигляді метаболітів і частково – у незміненому вигляді. Фентаніл може викликати пригнічення дихання аж до його зупинки. Спричинене фентанілом пригнічення дихання усувається специфічними антагоністами опіоїдних анальгетиків (налоксон, налтрексон). Фентаніл – препарат вибору для проведення НЛА, коли його застосовують разом із дроперидолом. Використовують фентаніл також дозами, що не викликають значного пригнічення дихання.

З нових агоністів опіоїдних рецепторів слід виділити реміфентаніл. Цей препарат піддається гідролізу неспецифічними естеразами в плазмі та у тканинах. Тому його кінетика не змінюється при порушеннях функції печінки або нирок.

Агоністи-антагоністи і часткові агоністи опіоїдних рецепторів відрізняються від препаратів із групи агоністів такими особливостями: болезаспокійливий ефект і пригнічення дихання зі збільшенням дози зростають до відомої межі, а далі змінюються мало, наркогенний потенціал цих сполук значно менший. Ця група лікарських засобів безпечніша морфіну й аналогічних препаратів, але в деяких випадках може поступатися їм за ефективністю.

Фармакодинаміка пентазоцину відповідає загальній характеристиці групи, до якої він належить. Дозою 30 - 50 мг викликає анальгезію, що відповідає ефекту дози морфіну 10 мг (середня терапевтична доза). Збільшення дози понад 30 мг звичайно не викликає посилення пригнічення дихання, однак при цьому зростає частота виникнення дисфорії й інших психозоміметичних ефектів. На відміну від морфіну пентазоцин може викликати підвищення артеріального тиску і тахікардію (не рекомендується застосовувати при інфаркті міокарда). У разі отруєння пентазоцином застосовують налоксон – антагоніст усіх підтипів опіоїдних рецепторів. Налорфін при цьому не ефективний, оскільки, подібно пентазоцину, стимулює κ-рецептори. Введення пентазоцину особам, які страждають на морфінізм, може викликати в них симптоми абстиненції (взаємодія на рівні μ-рецепторів).

Бупренорфін міцно зв'язується з опіоїдними рецепторами, тому діє триваліше, ніж морфін (близько 6 год). Препарат активніший морфіну: анальгезуючі дози на порядок менше (0,3 – 0,6 мг). Крім парентеральних способів введення можливе сублінгвальне застосування в таблетках. Налбуфін за фармакодинамікою подібний до пентазоцину. На відміну від останнього мало впливає на серцево-судинну систему. Буторфанол за ефективністю, швидкістю настання ефекту і тривалістю дії близький до морфіну, але застосовується меншими дозами – 2 мг внутрішньом'язово. Стимулює роботу серця, може підвищити артеріальний тиск.

Трамадол. Згідно з даними експериментів, у механізмі болезаспокійливої дії трамадолу виділяють два компоненти: препарат взаємодіє з опіоїдними рецепторами, а також впливає на активність моноамінергічних систем, які регулюють больову чутливість (неопіоїдний компонент). Зокрема, на рівні спинного мозку трамадол підсилює гальмівні серотонінергічні та адренергічні механізми. Трамадолу властива болезаспокійлива дія, яка за вираженістю порівнюється з ефектом опіоїдних анальгетиків. На відміну від останніх він мало пригнічує дихання, істотно не впливає на шлунково-кишковий тракт, має значно менший наркогенний потенціал. Після введення у вену

болезаспокійливий ефект виникає через 5-10 хв., за вживання всередину — через 30-40 хв, діє 3-5 год. Застосовують при виражених болях: у післяопераційному періоді, при травмах, в онкологічних хворих. Форми випуску і дози препарату подані в таблиці 21.

Таблиця 21

Форми випуску трамадолу

Форми випуску	Доза
Ампули (для внутрішньовенного, внутрішньом'язового і підшкірного введення)	50 мг в ампулі (1мг) 100 мг в ампулі (2мл)
Таблетована	50 мг у таблетці
Таблетована, пролонгованої дії	Таблетки по 100, 150, 200 мг
Капсули	50 мг у капсулі
Краплі	50 мг в 1 мл розчину
Свічки	100 мг

Просидол. Оригінальний препарат, випускається у вигляді таблеток по 25 мг для сублінгвального застосування, а також в ампулах по 1 мл 1% розчину. Препарат зручний для застосування в таблетованій формі разовою дозою 20-40 мг і добовою дозою до 200 мг. Тривалість дії однієї дози - 4-6 годин. Побічні прояви у вигляді пітливості, депресії виражені слабо.

Порівняльна характеристика ряду параметрів найчастіше використовуваних препаратів надана в таблиці 22, а нижче представлені анальгезуюча активність лікарських препаратів та їх здатність викликати пристрасть.

Таблиця 22

Порівняльна характеристика наркотичних анальгетиків

Показник	Морфін	Промедол	Фентаніл	Дипідолор	Пентазоцин
Еквіанальгезуючі дози, мг /п/ш/	10	30-40	0,03-0,1	5-10	20-30
Звичайні дози, що задовільно переносяться	10	20-40	0,05-0,15	10-15	30-60
Тривалість дії, год	4-5	3-4	0,5-0,45	5-6	3
Активність за перорального вживання	Низька	Низька	Не використовується	Помірна	Висока
Ейфорія,	+++	++	+	+-	+-

протитривожна дія					
Пригнічення дихання	+++	++	+++	+	+
Спазмогенна дія	+++	++	+	+	+
Нудота, блювання (%)	35-46	20-35	Рідко	0-5	2-6
Явища абстиненції (вираженість)	+++	+++	++	++	++

Примітка: Сума алкалоїдів опію – омнопон (пантопон) містить 48-50% морфіну і відповідно вдвічі менш активний. Наявність у ньому невеликої кількості алкалоїдів із міотропною спазмолітичною дією (папаверин, наркотин) мало позначається на спазмогенній активності.

Анальгезуюча активність опіїдних анальгетиків

Суфентаніл > фентаніл > бупренорфін (норфін) > алфентаніл > оксиморфон > буторфанол (морадол) > леворфанол > гідроморфон > метадон > **морфін** > омнопон > налбуфін > піритрамід (дипідолор) > промедол > естоцин > пентазоцин > кодеїн > тилідин > трамадол > пропоксифен.

Здатність викликати "пристрасть"

- а) висока: морфін, гідроморфон, оксиморфон, метадон, фентаніл, суфентаніл, алфентаніл, леворфанол;
- б) середня: кодеїн, гідрокодин, есїлморфін, промедол;
- в) низька: пентазоцин, пропоксифен, налбуфін, бупренорфін, буторфанол, трамадол.

Показання до застосування наркотичних анальгетиків

Наркотичні анальгетики застосовуються при неспецифічних болях будь-якого походження. Вибір препарату, шлях його введення обумовлені особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки. Показанням для призначення наркотичних анальгетиків є інфаркт міокарда. Перевагу віддають морфіну або піритрамиду, які мають коронарозширювальну дію. При опіках частіше призначають препарати з вираженою тривалою анальгетичною дією: бупренорфін, метадон, налбуфін. Естоцин, якому властива і протизапальна дія,

є препаратом вибору при невралгіях. У разі спастичних болів призначають промедол, естоцин, омнопон, які розслаблюють гладку мускулатуру ШКТ, сечоводів. Для знеболювання пологів і в немовлят перевагу віддають пентазоцину, трамадолу, естоцину, що незначно пригнічують дихання, або промедолу, який також підсилює тонус гладкої мускулатури тіла матки й одночасно розслаблює шийку матки. В онкології доцільне призначення морфіну (MST-continus), бупренорфіну, буторфанолу, леворфанолу, дюрагезику, які мають сильну знеболювальну дію. При кашлі призначають наркотичні анальгетики, які викликають найбільш виражений протикашлевий ефект і слабо пригнічують дихання, – кодеїн, етилморфін, гідрокодон, декстрометорфан, левопропоксифен. Крім цього, показанням до призначення наркотичних анальгетиків є травми (крім черепно-мозкової), післяопераційний період, задишка при гострій лівошлуночкової недостатності, премедикація в хірургії. Наркотичні анальгетики застосовуються для зменшення стану тривожності у хворих при тяжких і загрозливих для життя захворюваннях (гострий циркуляторний шок, масивні кровотечі), а також у термінальних станах. Для проведення діагностичних процедур цитоскопія, пієлографія, гастроскопія, частіше використовують промедол. Показанням для застосування препаратів цієї групи, зокрема кодеїну, лоперамиду, є симптоматичний контроль при гострій діареї (діарея мандрівників), а також проведення глибокої центральної анальгезії (в анестезіології).

Фундаментальні дослідження спінального компонента в механізмі болезаспокійливої дії морфіну послужили основою для впровадження в практичну медицину нового способу знеболювання – спінальної анальгезії опіоїдами, коли можна зменшити ризик пригнічення дихання, а також імовірність виникнення нудоти і блювання. При цьому створюється зворотна залежність між ліпофільністю препаратів і їхньою ефективністю. Морфін має більшу ліпофільність, ніж фентаніл та близькі до нього сполуки, що характеризуються більшою ліпофільністю. Цей феномен пояснюють неспецифічним зв'язуванням ліпофільних опіоїдів у багатих на ліпіди

провідних шляхах спинного мозку: в результаті зменшується кількість речовини, яка досягає желатинозної субстанції заднього рога спинного мозку.

Виявлення опіоїдних рецепторів (переважно μ -підтипу) у структурах білеводопровідної сірої речовини, а також інформація про те, що мікроін'єкції морфіну в ці структури викликають анальгезію, стало обґрунтуванням для введення опіоїдних анальгетиків у шлуночки мозку з метою знеболювання в онкологічній практиці. Цей спосіб частіше використовується у випадках, коли пухлина уражає тканини голови або ший при множинних метастазах у різні кістки, а застосування морфіну звичайними способами не дає бажаного ефекту.

У рамках відомих уявлень про механізми дії морфіну знаходять пояснення випадки малої ефективності опіоїдних анальгетиків, наприклад, при постампутаційних болях: в результаті розтину сідничного нерва гинуть закінчення первинних аферентів у спинному мозку, а разом з ними – і пресинаптичні опіоїдні рецептори, що є основним механізмом дії опіоїдів. Опіоїдєргічна система мозку функціонує в тісній взаємодії з іншими нейромедіаторними системами, зокрема, системою збудливих амінокислот, холецистокініну. При болях, що супроводжуються підвищенням активності NMDA-рецепторів, наприклад, нейропатичного характеру, ефективність опіоїдів невелика. Отримані дані про властивість морфіну викликати в мозку звільнення холецистокініну, завдяки чому знижується його болезаспокійливий ефект, що може бути однією з причин розвитку толерантності до морфіну (Цурюканов В.В., 1998).

У таблиці 23 наведені рекомендації щодо застосування опіоїдних анальгетиків і їхнього дозування.

Таблиця 23

Анальгетики для парентерального введення
(Сусли Г.М. и соавт., 1999)

Препарат	Болюс-на доза	Постійна доза	Примітка
Алфентаніл	10-25 мкг/кг	0,5-3 мкг/кг/хв	Безпечне застосування при нирковій недостатності внаслідок відсутності активних метаболітів

Гідроморфон	1-4мг	Не застос.	Резервується для толерантних хворих і тих, що одержують високі дози опіатів
Кодеїн	15-60 мг	Не застосовують	Звичайно ефективний за слабого і помірного болю. Рекомендований при нирковій недостатності
Леворфанол	2 мг	Не застосовують	Оптимальна в/в доза не встановлена. Уникають застосування у хворих з підвищеним внутрішньочерепним тиском, астмою, гострою алкогольною інтоксикацією
Меперидин	25-100 мг	5 –35 мг/год	Висока розчинність у жирах. Кумуляція нейротоксичного метаболіту нормеперидину при нирковій недостатності та у хворих, що одержують великі кумулятивні дози. Уникають застосування в хворих, які одержують інгібітори MAO
Метадон	2,5-10 мг	Не застосовують	Тривалість дії і період напіввиведення збільшуються за повторного введення. У цьому випадку, щоб уникнути надмірної наркотизації, потрібно зменшувати дозу чи продовжувати інтервали між введеннями
Морфін	2-10 мг	2-5 мг/год	Менше розчинний у жирах, ніж фентаніл. Виділення гістаміну у відповідь на введення болюсної дози може викликати гіпотензію, рідко – бронхоспазм. При нирковій недостатності накопичується активний метаболіт морфін-6-глюкуронід, який викликає поглиблення наркозу
Реміфентаніл	0,05 мкг/кг	0,0125-0,025 мкг/кг/хв	Ультракоротка тривалість дії може обмежувати застосування препарату для зняття болю. Болюсне введення не рекомендоване для лікування післяопераційного болю
Суфентаніл	0,2-0,6 мкг/кг	0,01-0,05 мкг/кг/хв	Дозволяє зменшити дозу препарату, який уводиться, хворим, що одержують постійні інфузії наркотиків великими дозами
Фентаніл	25-50 мкг	50-100 мкг/год	Сповільнює частоту серцевих скорочень. Може викликати ригідність м'язів грудної клітки. За постійної інфузії збільшується період напіввиведення

Небажані ефекти наркотичних анальгетиків є продовженням їхніх фармакологічних ефектів і зумовлені токсичністю. Ці дані а також принципи корекції побічних ефектів показані в таблиці 24.

Таблиця 24

Побічні ефекти наркотичних анальгетиків і їхня корекція

Побічні ефекти	Принципи корекції
Короткочасне застосування	
Апатія, утруднення концентрації уваги, зміна настрою, обмеження психічної активності, сонливість Блювання (15 %), нудота (40%)	Психотропні лікарські засоби, відповідно до симптоматики Протиблювальні засоби (циклизин, навобан)
Уповільнення перистальтики, запор, підвищення тиску в сигмоподібній кишці, прогресування дивертикульозу Посилення жовчної кольки, спазм сфінктера Одді Зворотна течія соку підшлункової залози Згущення секрету бронхіальних залоз при бронхіальній астмі	Петидин Нітрогліцерин. Для профілактики – омнопон (промедол) При панкреатиті – бупренорфін у сполученні з атропіном Не можна використовувати наркотичні анальгетики
Зниження кров'яного тиску (має істотне клінічне значення при гіповолемії, наркозі, ін.) Зменшення секреції шлункового соку	Обережне використання наркотичних анальгетиків, корекція симптому Стимуляція за необхідності
Гостре отруєння	
Міоз, пригнічення дихання	Симптоматичні заходи, використання антагоністів морфіну (налоксон, налтрексон)
Часте повторне застосування	
Толерантність, фізична, психічна залежність, спастичні запори, порушення сечовипускання	Комплексне лікування, симптоматичні заходи

Протипоказані наркотичні анальгетики у станах, що супроводжуються пригніченням дихального центру, при бронхіальній астмі, травмах голови або ушкодженнях головного мозку, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском. Відносно протипоказані опіоїди для знеболювання пологів, при вагітності. Не слід призначати ці препарати

матерям, що годують груддю, дітям до 2 років, людям старечого віку і хворим на стадії крайнього виснаження (додаткові відомості по окремих препаратах наведені в таблиці 25).

За тривалого застосування наркотичних анальгетиків виникає небезпека лікарської залежності опіоїдного типу, яка характеризується толерантністю, психічною і фізичною залежністю, а також абстинентним синдромом. Визначення психічної і фізичної залежності було запропоноване ВООЗ і формулюється таким чином: "Стан (психічний і нерідко фізичний), що виникає під впливом лікарської речовини і характеризується поведінковими й іншими реакціями, серед яких завжди наявна необхідність уживати періодично або повторно лікарський засіб, який викликає психічний ефект, а в деяких випадках для уникнення неприємного ефекту його відсутності".

Характеристика опіоїдів, що застосовуються найбільш часто

(І.К.Латогуз і соавт., 1995)

Препарат	Дія на опіатний рецептор	Найбільш часті показання	Дози	Побічні явища	Протипоказання
Морфіну гідрохлорид	Чистий агоніст	Сильний біль різного генезу, премедикація, центральна анальгезія, загальна анестезія, післяопераційне знеболювання, у складі НЛА, АА. Спінальна анальгезія	До 3 мг/кг	Пригнічення дихання, нудота, блювання, затримка сечовипускання, підвищення тонусу сфінктерів, пригнічення перистальтики, ейфорія, розвиток залежності, підвищення внутрішньочерепного тиску	Відносні: черепно-мозкова травма, геморагічний інсульт, холецистопанкреатит, бронхіальна астма, вагітність
Кодеїн	Чистий агоніст	Стійкий кашель, несильний біль	500 мг	Розвиток залежності, за передозування – сонливість, головний біль, сухість у роті, слабкість	Дітям до 2-х років
Промедол	Чистий агоніст	Див. морфін	До 60 мг	Як у морфіну, виражені меншою мірою. Має менш виражену спазмогену дію	–

Фентаніл	Чистий агоніст	Премедикація, центральна анальгезія, при загальній анестезії НЛА, АА. Спінальна анальгезія	До 75 мкг/кг	Як у морфіну, а також брадикардія, гіпертензія малого кола, бронхоспазм, ригідність кісткових м'язів. Кумуляція	Відносні: бронхіальна астма, резистентність до фентанілу
Пентазо-цин	μ - агоніст, κ - частковий агоніст, σ - агоніст	Помірний біль, передозування чистих агоністів	30-50 мг	Тахікардія, підвищення АТ і тиск у легеневій артерії, посилення роботи серця, дисфорія, галюцинації	Інфаркт міокарда
Норфін	Частковий μ – агоніст	Сильний післяопераційний біль, передозування чистих агоністів	0,2-0,6мг	Сонливість, зрідка – пригнічення дихання, нудота, блювання	
Налбуфін	μ - агоніст К - агоніст σ - агоніст	Премедикація, загальна анестезія, передозування чистих агоністів, післяопераційний біль	0,5-3 мг/кг	Седація	
Морадол	Частковий μ-агоніст	Післяопераційний і хронічний біль, фізична залежність від μ-агоністів	До 4 мг	Седація, пригнічення дихання, підвищення черепного тиску	Черепно-мозкова травма, інфаркт міокарда, серцева недостатність
Налоксон	μ κ}антаго- σ ніст	Побічні ефекти μ-агоністів, особливо пригнічення дихання, великими дозами (до 10 мг) – шок, ішемічні інфаркти	0,2-0,4 мг кожні 2-3 хв до розвитку ефекту	Великими дозами – підвищення артеріального тиску	

Толерантність (звикання). Розвиток толерантності починається після першої ж дози опіюїду, але виявляється вона клінічно приблизно через 2-3 тижні частого введення терапевтичних доз і характеризується поступовою втратою ефективності препарату при повторному введенні тієї самої дози. Можливо у механізмі розвитку звикання мають значення наступні фактори: зменшення числа рецепторів, підвищення синтезу антитіл до наркотичних анальгетиків, зміни в системі вторинних посередників. Виражена толерантність звичайно розвивається до знеболювального, ейфоризуючого ефектів і пригнічення дихання, меншою мірою щодо антидіуретичного, блювального і гіпотензивного ефектів. Не виникає звикання щодо міотичного, судомного та абстинентного ефектів. Швидкість виникнення і ступінь толерантності до різних опіюїдних анальгетиків, і час зникнення відрізняються. Так, толерантність до дії метадону розвивається повільніше й меншою мірою, ніж до морфіну.

Крос-толерантність (перехресна толерантність) – являється важливою характеристикою опіюїдів і означає стійкість до дії одного з наркотичних анальгетиків, може виявлятися і до інших опіатних агоністів. Відомо, що морфін, меперидин, метадон і їхні аналоги характеризуються розвитком крос-толерантності до анальгетичної, ейфоризуючої, седативної дій і пригнічення дихання. Толерантність розвивається у відповідь на застосування агоністів-антагоністів, однак меншою мірою, ніж до дії агоністів.

Фізична залежність пов'язана з появою абстинентного синдрому, який виявляється характерними симптомами: ринореею, нежиттю, слезотечею, позіханням, ознобом, пілоерекцією (гусяча шкіра), гіпервентиляцією, гіпертермією, мідріазом, м'язовим болем, блюванням, діареєю, тривожністю. Механізм фізичної залежності, вірогідно, пов'язаний із тим, що екзогенні наркотичні анальгетики активують опіюїдні рецептори і за принципом "зворотного зв'язку" гальмують синтез ендогенних опіюїдних пептидів і при відміні препаратів виникає недостатність як наркотичного анальгетика, так і ендогенного пептиду, що і призводить до синдрому абстиненції.

При застосування морфіну або героїну ознаки синдрому відміни звичайно виявляються через 6-10 годин після останньої дози. Максимум досягається через 36-48 годин, після чого вираженість більшості ознак і симптомів поступово знижується. До п'ятого дня більшість ознак абстиненції зникає, але деякі можуть зберігатися достатньо тривало (місяці).

Минущий та інтенсивний абстинентний синдром, "преципітований (стимульований) антагоністом", виникає в осіб із фізичною залежністю від опіоїдів після введення антагоніста. Через кілька хвилин після ін'єкції препарату з'являються абстиненції. Максимум їх виявляється через 10-20 хвилин і поступово слабшають протягом години. У разі застосування метадону (відміна якого призводить до відносно м'якого абстинентного синдрому) стимульованого антагоністом, абстинентний синдром може бути дуже тяжким.

При застосуванні змішаних агоністів-антагоністів ознаки і симптоми абстинентного синдрому можуть з'являтися внаслідок різкого припинення введення пентазоцину, циклазоцину чи налорфіну. Цей синдром відрізняється від тих, що викликані морфіном та іншими агоністами. Для нього характерні тривожність, відсутність апетиту, втрата ваги, тахікардія, озноб, підвищення температури і приступоподібний біль у животі.

Психічна залежність. Формування ейфорії, байдужості до навколишнього і загальмованість, викликані опіоїдними анальгетиками, особливо за внутрішньовенного введення, сприяють формуванню компульсивного (неконтрольованого) застосування наркотику. Це є причиною здатності опіоїдів викликати психологічну залежність, при якій наркотик використовується постійно як засіб запобігання абстинентному синдрому (табл. 26).

Таблиця 26

**Розвиток залежності й толерантності за зловживання
лікарськими речовинами
(Ф. фон Бруххаузен і співавт., 1996)**

Тип медикаментозного препарату	Психічна залежність	Фізична залежність і толерантність
--------------------------------------	------------------------	---------------------------------------

Типу морфіну (опіоїди)	Наявна	Швидкий розвиток фізичної залежності й толерантності тільки за зловживання. Рівнобіжна толерантність між собою
Типу алкоголю, барбітуратів, седативних засобів	Мінлива, ніколи не виражена такою мірою, як при опіоїдах	Є толерантність, але мало виражена. Спостерігається фізична залежність. Часткова рівнобіжна толерантність між собою
Типу кокаїну	Наявна	Відсутня фізична залежність, толерантність, синдром абстиненції
Типу амфетаміну	Мінлива, не така сильна, як при опіоїдах	Слабо виражена фізична залежність за помірного розвитку толерантності. Рівнобіжна толерантність між собою
Типу препаратів, які викликають галюцинації (наприклад, ЛСД)	Мінлива, але більш обмежена в порівнянні з такою за вживання опіоїдів	Відсутня фізична залежність, спостерігається швидкий розвиток толерантності
Типу гашишу	Помірно, рідко	Відсутня фізична залежність, обмежений і повільний розвиток толерантності

При призначенні наркотичних анальгетиків із терапевтичною метою толерантність і фізична залежність мають другорядне значення, психічна залежність практично не зустрічається. Особам, які зловживають морфіноподібними препаратами, притаманний пошук їх психофармакологічної дії. У більшості цих випадків швидко розвивається картина толерантності і фізичної залежності із загрозою явищ абстиненції.

Використання наркотичних анальгетиків рослинного походження завдає такої самої шкоди здоров'ю, як і вживання лікарського засобу. Однак в основному несприятлива дія зумовлена непрямыми причинами, наприклад, такими інфекціями як гепатит, міокардит, бронхопневмонія, СНІД, правець, септицемія (обумовлена стафілококами, псевдомонадами і грибами роду Кандида), викликаними головним чином недотриманням стерильності при ін'єкціях спільними шприцями.

Смертність від наркоманії залишається досить високою і досягає

приблизно 1-2 % за рік. Причиною її є недоїдання, неправильне харчування, гранульоми сторонніх тіл у легенях, анафілактичні реакції, передозування наркотику з суїцидальною метою або внаслідок помилки, наприклад, у випадку зниження толерантності після заборони вживання наркотику.

Небезпека викликати стан залежності очевидна і є важливим чинником у терапевтичному застосуванні опіоїдів. Лікар повинен дотримуватися деяких умов застосування опіоїдних анальгетиків:

- визначення мети лікування перед його початком;
- адекватний вибір наркотичних анальгетиків, визначення терапевтичної дози, курсу лікування;
- при можливості призначення інших груп анальгетиків, особливо в лікуванні хронічних больових синдромів;
- вибір препарату з менш вираженим синдромом відміни;
- постійна оцінка терапії наркотичних анальгетиків і потреби хворого в них.

Спостереження за особами з різними формами наркоманії (геройнової, опійної, полінаркоманійної) показали, що в міру наркотизації індивідуальні особистісні риси хворого нівелювалися і формувався своєрідний наркоманійний дефект, який характеризувався підвищеною збудливістю, афективними розладами у вигляді дисфоричних або апатико-абулічних депресій, афективною лабільністю, перевагою істерозбудливих форм реагування, психосоціальною дисфункцією у вигляді поступового пригнічення інтересів, різними аномаліями емоційно-вольової сфери, розладами статевої сфери, зокрема сексуальним розгальмуванням. Хворі ставали все більше схожими один на одного, були виражені морально-етична байдужість і транзиторні інтелектуально-мнестичні розлади. Зміни особистості в цілому кваліфіковані як "наркоманійна особистість".

Лікування передозування опіоїдами. Для ліквідації наслідків передозування наркотичних анальгетиків застосовують налоксон, який дозою 0,2-0,4 мг може швидко вивести хворого з коми, пов'язаної з передозуванням

опіюїдів. Повторно лікування проводиться тим самим препаратом дозою 0,4-0,8 мг внутрішньовенно. Використовуючи налоксон у немовлят, необхідно розпочати з доз 5-10 мкг/кг, у разі відсутності ефекту повторити дозу до сумарної 25 мкг/кг. Крім налоксону можна застосовувати більш новий препарат налтрексон (застосовується також у комплексному лікуванні наркоманії). Налорфін або леворфанол є агоністами-антагоністами, тому можуть активувати опіюїдні рецептори, зокрема сигма-рецептори, при збудженні яких можливі галюцинації, тому їхнє застосування менш раціональне.

Застосування наркотичних анальгетиків вимагає великого лікарського мистецтва, особливо при хронічних болях. Його принципи можна сформулювати таким чином:

1. Більшість препаратів слід застосовувати пероральним шляхом, у вигляді розчину або таблеток.
2. Ретельно дотримуватися регулярності застосування («з годинником у руках»).
3. Доцільно призначати анальгетики профілактично, не чекаючи тяжких проявів болю.
4. Замінюючи знеболювальні препарати, слід дотримуватися правил поетапного призначення: неопіюїдний анальгетик (парацетамол) + ад'юванти > кодеїн + парацетамол або трамадол > морфін + парацетамол, тривало діючі опіюїди (мал. 3).
5. Доцільне призначення за необхідності додаткових доз препаратів.
6. Для лікування резистентних больових синдромів доцільно використовувати різноманітні психотропні препарати, міорелаксанти (при контрактурі кісткових м'язів). Високоєфективним є інтраспінальне введення бупівакаїну і клонідину.

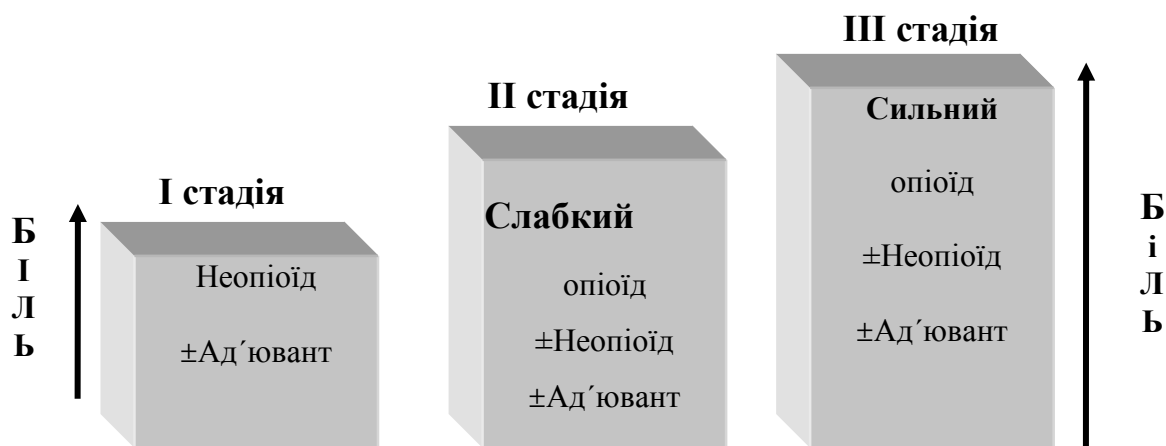


Рис. 3. Стадії терапевтичної схеми лікування хронічного болю

Тактика застосування морфіну

1. Необхідно використовувати всередину водний розчин морфіну. На вживання – 5-10 мл (1 мг/мл) через 4 години. Найчастіше готується 0,3 % розчин. Ослабленим хворим – 2,5 мг. За правильного приготування активність препарату зберігається 3-4 тижні (зберігати в темному місці). Можна використовувати таблетки сповільненого звільнення всередину або сублінгвальні форми, свічки. Максимальна концентрація в крові виникає через 1,5-2 г.
2. Якщо оптимальна доза морфіну встановлена за допомогою водного розчину, то можна перейти на застосування цих ліків у вигляді препарату тривалої дії. За добової дози 60 мг морфіну за день можна застосовувати по 10 мг водного розчину кожні 4 години 2 рази за день або по 1 табл. морфіну пролонгованої дії по 30 мг.
3. Ректальний шлях введення у вигляді свічок або вливань розчину характеризується нерівномірним усмоктуванням, що залежить від деяких особливостей організму. Однак у надзвичайних випадках морфін також успішно вводять ректально.
4. За неефективності першої дози другу дозу необхідно збільшити. Звичайно дозу підвищують не частіше, ніж кожні 2-3 дні.
5. Якщо в перші 24 год анальгетичний ефект складає не 90%, дозу

підвищують на 50%, коригуючи кожну добу.

6. Задовільний анальгетичний ефект як правило виникає за використання 5-30 мг через 4 години (200 мг/добу, рідко – 500 мг/добу).
7. На ніч дозу збільшують у 1,5-2 рази або додають снодійний препарат.
8. За розвитку толерантності дозу збільшують:

Схема збільшення доз морфіну:

до 15 мг додають 5 мг

до 30 мг – 10 мг

до 90 мг – 15 мг

до 180 мг – 30 мг

180 мг – 60 мг

9. У разі виникнення нудоти і блювання використовують протиблювальні лікарські засоби (метиразин 2,5-5 мг усередину через 6-8 годин протягом 4-5 днів). За стійкого запору поліпшення стану досягається шляхом перорального застосування налоксону дозою, яка складає 10-20 % від дози морфіну.
10. При переході від застосування препарату всередину на парентеральне введення дозу зменшують удвічі (для героїну – втричі).
11. Потребу в морфіні знижують антидепресанти, фенамін, снодійні, нейролептики: левомепромазин.
12. Не можна призначати хворим кокаїн, аміназин, алкоголь.
13. У терапії болю, спричиненого пухлиною, найкращим замінником морфіну є метадон (пам'ятати про можливість його кумуляції!). Використовують також бупренорфін, який дозами від 3 – 5 мг викликає «ефект межі» (не підвищується його ефективність за подальшого збільшення дози). Бупренорфін не можна застосовувати разом із морфіном, ураховуючи їхню антагоністичну взаємодію. Пентазоцин або петидин не застосовують для лікування пухлинного болю через короткий період їхньої дії і погане всмоктування за вживання per os. Пентазоцин часто викликає психотичні симптоми. Петидин може викликати порушення свідомості та судом.

Указівки щодо анальгезії, яка контролюється пацієнтом, показані в табл. 27.

Таблиця 27

Указівки щодо анальгезії, контрольованої пацієнтом
(Сусли Г.М. и соавт., 1999)

	Морфін	Фентаніл	Гідроморфон
Стандартне розведення	2 мг/мл	20 мкг/мл	0,5 мг/мл
Необхідна доза	1 мг	20 мкг	0,2 мг
Час введення початкової дози	6 хв	6 хв	6 хв
Примітка	У цілому опіоїд вибору, за винятком пацієнтів із нирковою недостатністю або непереносимістю морфіну	Менша кумуляція обумовлює велику надійність препарату в літніх пацієнтів. Кращий морфіну для хворих із нирковою недостатністю	Рекомендований для хворих із нирковою недостатністю

У разі скарг хворих, які одержують цей вид анальгезії, необхідно насамперед оцінити частоту самодозування. Якщо пацієнт застосовує препарат не частіше трьох разів за годину, варто запропонувати йому більш часте вживання. За відсутності результату ввести хворому болюсну дозу (2-5 мг морфіну або еквівалента) і збільшити необхідну дозу до 1,5-2 мг морфіну. Розглянути можливість застосування допоміжного засобу (кеторолак) чи препарату з низкою базальною швидкістю введення (0,5 мг/год морфіну чи еквівалент).

У таблиці 28 показані клінічно важливі взаємодії наркотичних анальгетиків.

Таблиця 28

Взаємодія наркотичних анальгетиків

Взаємодіючі препарати	Результат взаємодії
1	2

1	2
Фентаніл + дроперидол	Двостороннє мультиплікативне потенціювання ефектів: швидкий нейрорептичний і потужний анальгезуючий ефекти
Наркотичні анальгетики+антидепресанти трициклічні	Знеболювальна сила збільшується. Імовірність посилення пригнічувального впливу наркотичних анальгетиків на ЦНС (пригнічення дихання)
Наркотичні анальгетики + барбітурати	Виражене пригнічення ЦНС (ослаблення подиху, розвиток гіпотензії)
Наркотичні анальгетики + фенобарбітал	Є імовірність зменшення знеболювальної дії наркотичних анальгетиків, тому що інактивація анальгетиків прискорюється
Наркотичні анальгетики+інгібітори МАО	Синергізм. Однак комбінація нераціональна, оскільки виникають небажані ефекти (пригнічення дихання, коливання артеріального тиску; гіпертермія, судоми!), гіперпірексічна кома
Наркотичні анальгетики + М-холіноблокатори	Синергізм. Атропін сульфат застосовують для усунення брадикардії, нудоти, блювання і пригнічення дихання
Наркотичні анальгетики + папаверину гідрохлорид	Відомі дані про можливість зниження спазмолітичної активності папаверину під дією морфіну. Однак папаверин застосовують разом із морфіном гідрохлоридом для зменшення спазмогенної дії останнього
Наркотичні анальгетики + транквілізатори	Синергізм
Наркотичні анальгетики + снодійні та седативні засоби	За високих доз можливе посилення депресивної дії на ЦНС
Наркотичні анальгетики + нейрорептики (особливо, периціазин, аміназин)	Синергізм за стійкого болю, каузалгії (дозволяють значно зменшити дозу анальгетика)
Наркотичні анальгетики + спирт етиловий	Можна спричинити посилення пригнічувальної дії щодо ЦНС

3.4. Місцеві анестетики

Місцевими анестетиками називаються засоби, що викликають обмежену блокаду больової чутливості, перешкоджаючи виникненню і надходженню в ЦНС больових імпульсів. У 1860 році був отриманий перший препарат –

кокаїн, якому властива побічна дія. А. Einhorn (1905) синтезував новокаїн (прокаїн), а в 1943 році отримані лідокаїн і тримекаїн – анестетики, які використовуються у теперешній час найбільш часто (N. Lofgren). Наступним етапом розвитку місцевого знеболювання стала розробка анестетиків – прилокаїну, мепівакаїну. З 1971 року в клінічній практиці використовуються етидокаїн (J.E. Winter) і артикаїн (B. Tarman, 1974). Пізніше з'явився бупівакаїн, а також левобупівакаїн. У 1996 р. пройшов клінічну апробацію ропівакаїн, якому властива менша токсичність і триваліша дія, ніж бупівакаїну.

Класифікація місцевих анестетиків

1. За хімічною структурою:

- а) складні ефіри: анестезин, дикаїн, кокаїн, бензофуурокаїн, новокаїн;
- б) заміщені аміді: лідокаїн, мепівакаїн, піромекаїн, бупівакаїн, левобупівакаїн, прилокаїн, тримекаїн, етидокаїн, артикаїн, ропівакаїн.

2. За видом анестезії:

- а) для поверхневої анестезії (анестезин, дикаїн, кокаїн, піромекаїн);
- б) для інфільтраційної і провідникової анестезії (новокаїн, тримекаїн, лідокаїн, артикаїн);
- в) для спинномозкової анестезії (лідокаїн, бупівакаїн, совкаїн);
- г) для всіх видів анестезії (лідокаїн);
- д) інтралігаментарна (лідокаїн, мепівакаїн, артикаїн).

3. За тривалістю дії:

- а) короткої дії: новокаїн (30-50 хв.);
- б) середньої дії: лідокаїн, тримекаїн, мепівакаїн, піромекаїн, артикаїн, прилокаїн (60-90 хв.);
- в) тривалої дії: бупівакаїн, тетракаїн, етидокаїн, ропівакаїн (> 90 хв).

Фармакокінетика місцевих анестетиків

Звичайно місцеві анестетики вводять ін'єкційно в ділянку, де необхідно заблокувати проведення нервових імпульсів, або використовують місцево. Застосування анестетиків місцево в ділянках, які мають добре

кровозабезпечення, приводить до швидкої абсорбції препаратів. Постін'єкційна абсорбція залежить від таких факторів: дози, місця введення, зв'язування препарату з білками, фізико-хімічних властивостей місцевих анестетиків, наявності судинозвужувального засобу. Застосування вазоконстриктора, наприклад адреналіну, зменшує системну абсорбцію, знижуючи кровообіг у місці ін'єкції, що збільшує місцеву концентрацію препарату і послаблює токсичні ефекти.

Концентрація препаратів у крові залежить від місця введення і знижується в такій послідовності: при ін'єкції в міжреберний > корінцевий > епідуральний простір > плечове сплетення > в ділянку сідничного нерва.

Місцеві анестетики, використовують для інфільтраційної провідникової анестезії, та вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Для більшості препаратів зв'язок із білками плазми складає близько 50%. Розподіляються місцеві анестетики в добре перфузованих органах: серці, нирках, мозку, печінці, потім у жировій і м'язовій тканині. Період напіввиведення для амідних місцевих анестетиків складає в середньому близько 2 годин, для ефірних анестетиків – кілька хвилин (для прокаїну і хлорпрокаїну – менше хвилини). Препарати проникають через плацентарний бар'єр.

Ефірні місцеві анестетики гідролізуються в крові псевдохолінестеразою. Анестетики, що мають амідний зв'язок, біотрансформуються мікросомальними ферментами печінки. Швидкість метаболізму місцевих анестетиків різна: прилокаїн (етидокаїн, піромекаїн, лідокаїн, тримекаїн, бензофурокаїн, мепівакаїн бупівакаїн). У результаті гідролізу новокаїну утворюється ПАБК, що є частиною молекули фолієвої кислоти. У процесі біотрансформації лідокаїну утворюється ксилідид моноетилгліцину, який має токсичну дію. У хворих із порушенням функції печінки можлива кумуляція амідних місцевих анестетиків.

Виведення місцевих анестетиків здійснюється головним чином нирками у вигляді метаболітів (75-80%). Підкислення сечі викликає іонізацію незмінених форм анестетиків, які легше виводяться із сечею (утруднена їх реабсорбція).

Для ефективного і безпечного застосування в практиці до анестетиків пред'являють такі вимоги: препарати повинні мати високу анальгетичну здатність і вибірковість дії, достатню тривалість ефекту і діапазон терапевтичної дії, не подразнювати тканини і не звужувати судини.

Механізм дії місцевих анестетиків

Трансmemбранні іонні градієнти нервового волокна підтримуються натрієвим насосом. Збудливі мембрани аксонів і тіла нейронів підтримують трансmemбранний потенціал на рівні 60-90 мВ. Процес порушення відкриває натрієві канали. Надходження натрію всередину деполяризує мембрану до потенціалу рівноваги натрію (+40 мВ). Внаслідок деполяризації натрієві канали закриваються й активізуються калієві канали. Рух із клітини реполяризує мембрани до потенціалу рівноваги калію (біля 95 мВ). Реполяризація повертає натрієві канали в стан спокою.

Місцеві анестетики – це слабкі основи. У клініці звичайно використовуються у вигляді солей (гідрохлоридів), що поліпшує розчинність і підвищує стабільність розчинів. У середовищах організму ці речовини або існують у вигляді неіонізованої основи, або здебільшого у вигляді катіона. Катіонна форма місцевих анестетиків зв'язується з рецепторами, розташованими на внутрішньому боці поверхні мембрани клітин і викликає блокування каналів для іонів Na. За підвищення концентрації місцевих анестетиків на поверхні нервового волокна поріг порушення підвищується, проведення імпульсів і швидкість виникнення потенціалів дії знижується і зникає здатність генерувати потенціал дії. Якщо рух іонів Na заблокований на окремому відрізку нерва, проведення імпульсу по нерву неможливе. Ці процеси відбуваються не тільки на мембранах нервових волокон, а й у нейронах вегетативних гангліїв і в ЦНС, міокарді, водіях ритму серця.

Підвищення рівня позаклітинного кальцію частково блокує дію місцевих анестетиків внаслідок збільшення поверхневого потенціалу мембрани, що переводить її в стан спокою. А підвищення концентрації позаклітинного калію деполяризує мембранний потенціал, що підсилює ефект препаратів.

Різні нервові волокна відрізняються чутливістю до дії місцевих анестетиків. Першими блокуються тонкі волокна В і С, потім Δ (дельта). Відбувається поетапне зворотне зникнення болю, температурної, тактильної, пропріоцептивної і рухової чутливості.

Місцеві анестетики мають широкий спектр фармакологічної активності, що зумовлює розманітність показань до їх застосування в клінічній практиці.

Фармакологічні ефекти місцевих анестетиків

Місцевоанестезуючий (анальгетичний)

Протишоковий

Седативний

Спазмолітичний (крім кокаїну)

Знижують збудливість міокарда

Холіноблокуючий (зокрема зниження синтезу ацетилхоліну)

Антиалергічний (протисвербіжний)

Протизапальний

Поліпшують мікроциркуляцію

Пригнічують кашель

Показання до застосування місцевих анестетиків

Місцеві анестетики застосовуються для поверхневої анестезії, як правило, 0,25 % - 0,5 % розчини - для анестезії рогівки ока, носових ходів, шкірних покривів. У стоматологічній практиці для анестезії слизових оболонок порожнини рота використовуються 5-20 % розчини анестезину, 1 % розчин піромекаїну і дикаїну, 2-10 % розчини лідокаїну. В ортопедичній стоматології місцеві анестетики застосовують перед зняттям відтисків.

Інфільтраційна анестезія досягається пошаровим насиченням тканин анестетиками, для якого використовують 0,25-0,5 % (рідко - 1 %) розчини препаратів. Для провідникової анестезії використовують 1-2 % розчини препаратів для знеболювання при операціях, ведення післяопераційного періоду. Для спинномозкової анестезії застосовують, як правило, 2-5 % розчини

препаратів.

Місцеві анестетики застосовують для купірування больового синдрому при панкреатиті, перитоніті, нирковій чи печінковій кольках, гострому плевриті, травмах і захворюваннях периферичної нервової системи. Препаратами в концентраціях 0,25-0,5 % розчинів можна проводити паранефральну, вагосимпатичну, циркуляторну й інші види блоkad. Лідокаїн і тримекаїн широко застосовують як антиаритмічні засоби. Використовують місцеві анестетики в комплексному лікуванні шкірного свербіжу, нейродерматитів, екзем. Як альтернативні засоби їх можна застосовувати для лікування больового синдрому при виразковій хворобі, неспецифічному виразковому коліті. Властивості місцевих анестетиків обґрунтовують їхнє використання в лікуванні гіпертонічної хвороби і гернатичній практиці. Потребують застосування анестетиків діагностичні маніпуляції (гастрофіброскопія, бронхографія, ін.),

Вибір місцевого анестетика і способу його застосування в кожній конкретній ситуації зумовлюється насамперед передбачуваною болючістю оперативного втручання (маніпуляції) і необхідною тривалістю анестезії. У таблиці 29 показана порівняльна характеристика анестезуючої активності і токсичності окремих препаратів.

Таблиця 29

Анестезуюча активність і токсичність місцевих анестетиків

Анестетик	Анестезуюча активність	Токсичність
Артикаїн	5	1,5
Бупівакаїн	8	Середня
Дикаїн	Висока	10
Кокаїн	2	Висока
Лідокаїн	2	1,5-2

Мепівакаїн	4	2
Новокаїн	1	1
Прилокаїн	4	1
Тримекаїн	3	1,5
Совкаїн	Висока	25

У таблицях 30 і 31 надані максимально доступні дози окремих препаратів і тривалість анестезії.

Таблиця 30

Тривалість анестезії місцевими анестетиками

Назва анестетика	Без вазоконстриктора хв	З вазоконстриктором хв
Артикаїн	55-65	170-185
Бупівакаїн	120-140	180-240
Лідокаїн	30-60	120-130
Мепівакаїн	45-90	120-360
Новокаїн	15-30	30-40
Прилокаїн	30-90	120-360

Таблиця 31

Максимально припустимі дози місцевих анестетиків (у мг/кг маси)

Назва анестетика	Без вазоконстриктора	З вазоконстриктором
Артикаїн	-	7 5 (діти)
Бупівакаїн	2	1
Лідокаїн	4,5	7
Мепівакаїн	4,5	6,5
Новокаїн	7	14
Прилокаїн	6	8

Побічні ефекти місцевих анестетиків

Резорбтивна дія препаратів щодо ЦНС характеризується сонливістю, запамороченням, слабкістю, слуховими (шум або дзвін у вухах) і зоровими порушеннями, загальмованістю або занепокоєнням. Іноді виникають парестезії і парези. Уведені високими концентраціями всі місцеві анестетики токсичні, особливо, щодо нервової системи. Можуть викликати нудоту, блювання, діарею, ністагм, тремтіння, спастичне скорочення м'язів, судом із подальшою депресією ЦНС і смертю. Підвищують ризик судом, ацидозу і гіперкапнії. Кокаїн викликає ейфорію, з чим пов'язана можливість розвитку наркоманії.

Дія місцевих анестетиків на серцево-судинну систему проявляється зниженням сили серцевих скорочень і гіпотензією (за винятком кокаїну) внаслідок розширення артерій і блокади Н-холінорецепторів у вегетативних гангліях. Виникають також брадиаритмії, аж до зупинки серця. Бупівакаїн більш кардіотоксичний, ніж інші місцеві анестетики. При проведенні спинномозкової анестезії може виникнути руховий параліч із порушенням дихання із захворюванням серця або легень підвищується ризик розвитку декомпенсації (блювання, запаморочення, пригнічення свідомості). Слід підкреслити, що частина побічних ефектів (тахікардія, підвищення артеріального тиску, коронароспазм) у комбінованих анестетиків пов'язана з дією адреналіну або іншого препарату цієї групи.

Внутрішньом'язове введення місцевих анестетиків, частіше бензофуорокаїну, може спричинити місцеву подразнювальну дію у вигляді печії. Совкаїн при місцевому застосуванні здатний викликати запальну реакцію шкіри.

Алергічні реакції (кропив'янка, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк) викликає, як правило, застосування складних ефірів ароматичних кислот, що метаболізуються до похідних ПАБК у значній кількості. Амідні анестетики вкрай рідко викликають такі побічні ефекти. Місцеві анестетики можуть спричинити також псевдоалергічні реакції. При введення досить великих доз

прилокаїну можлива кумуляція метаболіту О-толуїдину, який здатний переводити гемоглобін у метгемоглобін, що може призвести до ціанозу. В осіб

У разі передозування місцевих анестетиків можливі такі порушення: запаморочення, моторне збудження, дезорієнтація, ністагм, тремтіння, тремор, порушення свідомості, артеріальна гіпотонія (колапс), брадикардія (аж до зупинки серця), пригнічення функції ЦНС, смерть.

Протипоказання до застосування місцевих анестетиків

1. Підвищення чутливості до місцевих анестетик або адреналіну.
2. Захворювання ЦНС (менінгіт, пухлини, поліомієліт, черепно-мозкові травми, ін.).
3. Тяжкі захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, особливо з порушеннями ритму).
4. Тяжкі порушення ритму і провідності серця: синдром слабкості синусового вузла, брадикардія, АВ-блокада.
5. Кардіогенний шок.
6. Септицемія.
7. Гнійникові захворювання шкіри в місці ін'єкції.
8. Ниркова і печінкова недостатність.
9. Закритокутова глаукома
10. Тяжка міастенія.
11. Фторотановий, циклопропановий, хлороформний наркоз.
12. Перніціозна анемія зі спинномозковою симптоматикою.
13. Не можна використовувати анестетики з вазоконстрикторами для анестезії пальців рук, ніг, носа, статевих та інших органів із недостатнім кровопостачанням (небезпечність гангрени!).
14. Нераціонально застосовувати при лікуванні сульфаніламидами, новокаїном.

Застосування місцевоанестезуючих препаратів у комбінації з судинозвужувальними засобами протипоказане таким пацієнтам:

- 1) з артеріальною гіпертензією;
- 2) з вадами серця;
- 3) із серцево-судинними захворюваннями, особливо якщо вони є наслідком ревматизму;
- 4) з тяжкою формою цукрового діабету на стадії декомпенсації;
- 5) яких лікують трициклічними антидепресантами (амітриптиліном, меліпраміном та ін.);
- 6) із захворюванням щитоподібної залози (тиреотоксикоз);
- 7) які найближчим часом мають пройти допінг-контроль.

Особливості застосування місцевих анестетиків

1. Для запобігання токсичним ефектам необхідно використовувати мінімальні дози анестетика. За неминучості застосування великих доз проводять премедикацію бензодіазепінами (сибазон із розрахунку 0,1-0,2 мг/кг) парентерально.
2. Вибір місцевих анестетиків насамперед зумовлений на передбачувану болючістю маніпуляції і необхідною тривалістю анестезії.
3. Найбільш ефективними і зручними до застосування являються карпульовані анестетики (убістезин, ультракаїн). В карпулі міститься вже готовий до застосування розчин анестетика з іншими інгредієнтами: вазоконстриктор, стабілізатор та ін.
4. Анестезуючий ефект препаратів при необхідності слід пролонгувати використанням вазоконстрикторів (із розрахунку 1 крапля 0,1% розчину адреналіну на 5-10 мл місцевого анестетика, Д мах – 5 крапель). Потрібно пам'ятати, що за повторних ін'єкцій місцевих анестетиків при епідуральній анестезії можлива тахіфілаксія (втрата ефективності).
5. Ускладненням застосування місцевих анестетиків є судомний синдром. Його

лікування проводиться тіопенталом (1-2 мг/кг), діазепамом, седуксеном (0,1 мг/кг в/в). Руховий компонент судом пригнічують сукцинілхоліном (0,1-0,2 мг/кг).

6. Потрібно пам'ятати, що в комбінованому лікуванні деякі препарати можуть знизити ефект анестетиків (сульфаніламідів) або підвищити їхню токсичність (антиаритмічні препарати, ін.).

Нижче (табл. 32) представлені найбільш важливі для практики лікаря види взаємодії ЛЗ з місцевими анестетиками. Таблиця 33 містить рекомендації щодо застосування місцевих анестетиків у клініці.

Таблиця 32

Взаємодія місцевих анестетиків іншими лікарськими засобами

Препарат	Результат взаємодії
Місцеві анестетики та інгібітори мікросомального окиснення (циметидин, індометацин, аміназин, левоміцетин, прозерин)	Триваліша дія амідних місцевих анестетиків
Місцеві анестетики та індуктори мікросомального окиснення (фено-барбітал, зиксорин, дифенін, бутадіон)	Прискорення процесів біотрансформації амідних анестетиків
Місцеві анестетики і препарати калію Препарати кальцію	Посилення ефекту місцевих анестетиків. Послаблення дії місцевих анестетиків
Місцеві анестетики й аміноглікозиди, поліміксини	Можливе посилення гальмівного впливу на нервово-м'язову передачу
Бупівакаїн і а) антиаритмічні препарати б) β-блокатори в) інгібітори MAO г) празозин	Синергізм. Обережно: небезпека аритмії! Наростання токсичності Посилення токсичних ефектів Наростання токсичності
Лідокаїн і а) β-блокатори	Ослаблення інактивації лідокаїну (необхідне зниження дози). Посилення токсичності внаслідок зменшення печінкового кровообігу і гальмування активності мікросомальних ферментів
б) гексенал, тіопентал натрію, снодійні	Небезпека пригнічення дихання

в) інгібітори МАО	Посилення місцевоанестезуючої дії
г) седативні, снодійні засоби	Посилення гальмівної дії щодо ЦНС
д) новокаїнамід	Порушення ЦНС, можливі галюцинації
е) міорелаксанти периферичної дії	Потенціювання ефекту дитиліну. Можлива тривала зупинка серця. Посилення дії при в/в застосування
Новокаїн і а)адреноміметики	Мезатон запобігає розвитку колаптоїдного стану. Застосування адреналіну небезпечне (виникнення фібриляції шлуночка)
б) сульфаніламід	Зниження антибактеріального ефекту (обидва препарати - конкурентні антагоністи ПАБК)

Таблиця 33

Рекомендації щодо використання місцевих анестетиків у клініці

Препарат	Способи застосування	Синоніми
Анестезин	Для поверхневого знеболювання шкіри, слизових оболонок, ранової, виразкової, опікової поверхонь використовують 5-20% масляні розчини, 5-20% мазі, присипки, аерозолі ("Ампровізол"). Для анестезії прямої кишки (геморой) застосовують свічки ("Анестезол"). Іноді – при блюванні у вагітних, морській хворобі	Бензокаїн, норкаїн, парестезин, топанальгін
Артикаїн	Використовують здебільшого у стоматології за неускладненої екстракції зубів, пломбування, обточування зубів; ультракаїн ДС – форте застосовують за необхідності більш тривалої анестезії (ампутація пульпи, резекція верхівки кореня, остеотомія, інші хірургічні втручання)	Ультракаїн ДС, ультракаїн ДС форте, альфакаїн, септанест, убістезин
Бензофуурокаїн	Для інфільтраційної анестезії в стоматології – 1% розчин 2-5 мл. Як анальгетик – при панкреатиті, перитоніті, нирковій і печінковій кольках в/в чи в/м 10-30 мл 1% розчину	

Бупівакаїн	Для інфільтраційної анестезії застосовують 0,25% розчин. Для блокади периферичних нервів – 0,25-0,5% розчини, епідурально – 0,75% розчин, каудальної – 0,25-0,5% розчини. В акушерсько-гінекологічній практиці – тільки 0,25-0,5% розчини	Маркаїн, дуракаїн, наркаїн, карбостезин, анекаїн
Дикаїн	В офтальмологічній практиці для вимірювання очного тиску – 0,1% р-н (по 1 краплі 2 рази з інтервалом 1-2 хв.). При видаленні сторонніх тіл, операції – 2-3 краплі. 0,25-0,5-1% розчини. У стоматологічній практиці використовують для термінальної анестезії слизової оболонки порожнини рота, знеболювання перед кюретажем пародонтальних кишень у вигляді 0,5% розчину, за підвищеної чутливості зубів – у вигляді паст	Тетракаїн, лантокаїн, рексокаїн
Кокаїн	Використовують (рідко) для поверхневої анестезії кон'юнктиви і рогівки (1-3% розчин), слизових оболонок порожнини рота, носа, гортані, пульпи (2-5% розчини)	Кокаїну-гідрохлорид
Лідокаїн	Для інфільтраційної анестезії у вигляді 0,25-0,5% розчину (максимально – до 600 мл). Для термінальної анестезії слизової порожнини рота – у вигляді 2% розчину 10 мл (5-10 % розчин). У вигляді аерозолі ("Лідестин") – у стоматології. Для провідникової анестезії – 1, 2% розчини (відповідно 20, 40 мл – максимально). Для блокади нервових сплетень – 1, 2% розчини (відповідно 20, 10 мл – максимально). Для епідуральної анестезії - 1-2% розчини. При шлуночковій тахікардії й екстрасистолії (особливо в гострій фазі інфаркту міокарда) в/в струминно 80 мг, потім крапельно по 2 мг/хв	Ксикаїн, ксилокаїн, кситон, анестикаїн, долікаїн, лігнокаїн, марикаїн, ксилодонт, лігноспан, ксинолор
Новокаїн	Для інфільтраційної анестезії використовують у вигляді 0,25-0,5% розчинів. Для провідникової – 1-2% розчини. Для перидуральної – 2% розчин (20-25 мл). Для спинномозкової – 5% розчин (2-3 мол). Іноді – для внутрішньовідсталої анестезії. Для паранефральної блокади вводять у навколонишкову клітковину 50-80 мл 0,5% р-н. При гіпертонічній хворобі, виразковій хворобі	Амінокаїн, прокаїн гідрохлорид, протокаїн, синтокаїн, панкаїн,

	шлунка, нейродерміті, фантомних болях застосовують в/в повільно 10 мл 0,25-0,5% розчин. В/м використовують 2% розчин 5 мл для лікування атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, спазмів коронарних і мозкових судин, захворювань суглобів, ін. В/м до 0,25-0,5% розчин призначають при екземі, нейродерміті	паракаїн
Піромекаїн	Використовується для поверхневої анестезії: в офтальмології – 0,5% розчин 1-2 краплі; в оториноларингології – 1-5мл 1-2% розчини; у стоматології – 1-5 мл 0,5-1-2% р-ни і 5% мазь	Бумекаїн
Тримекаїн	Для інфільтраційної анестезії застосовують 0,125, 0,25, 0,5% розчини (відповідно 1500, 800, 400 мл – максимально). Для проведення анестезії – 1-2% розчину (відповідно 20, 100 мл). Для перидуральної анестезії – 1; 1,5; 2 % розчину. Для блокад – у вигляді 2% р-ну (до 10 мл). Для місцевого знеболювання в стоматології – у вигляді паст (містять також дикаїн, лідазу, натрію карбонат, ін.)	Мезокаїн, мездикаїн
Цитанест октапресин (комбінований препарат)	Містить прилокаїну гідрохлорид і феліпресин. Використовується для інфільтраційної анестезії в стоматології, коли глибока ішемізація зони ін'єкції не потрібна. Уводять 1-2 мл 3% розчину. Не взаємодіє з трициклічними антидепресантами (на відміну від препаратів, які містять адреналін)	

3.5. Засоби для наркозу (загальні анестетики)

Засоби для наркозу впливають на ЦНС, викликають тимчасову втрату свідомості, пригнічення всіх видів чутливості, зниження м'язового тону і рефлекторної активності за помірного гальмування життєво важливих центрів довгастого мозку. Датою відкриття наркозу вважають 1846 рік, коли Вільям Мортон привселюдно продемонстрував наркотичну дію діетилового ефіру. Організував масове застосування ефіру для операцій на полі бою М.І.Пирогов (1847). За способом введення в організм усі наркозні засоби можна розділити на засоби для інгаляційного наркозу, що вводяться в організм через дихальні

шляхи, і для неінгаляційного наркозу, що вводяться, як правило, внутрішньовенно. Препарати цієї групи мають велике значення в хірургії, розвиток якої тісно пов'язаний з удосконаленням методів знеболювання, тому що будь-яка операція супроводжується сильними больовими відчуттями, які можуть призвести до розвитку больового шоку і загибелі хворого. Одним з основних методів інтраопераційного захисту пацієнтів до теперешнього часу є інгаляційна анестезія. У промислово розвинутих країнах частота її використання складає 65-80% від загальних анестезій. Слід зазначити, що разом із ХХ сторіччям закінчилася ера інгаляційного мононаркозу. Більшість великих операцій у США і країнах Європи (65-75%) здійснюються за комбінованої анестезії закисом азоту із застосуванням інгаляційних, седативних і наркотичних засобів. Майже пішли в історію такі інгаляційні анестетики як ефір, хлороформ, хлоретил, трихлоретилен, циклопропан, пентран. Різко обмежилося використання фторотану. У світі використовується тільки один, слабкий і далеко не бездоганний газовий анестетик - закис азоту. Зібрано також багато даних про токсичність закису азоту для пацієнтів і навколишнього персоналу, його тератогенність і канцерогенність. Анестезіологічна безпека стала частиною глобальної екологічної проблеми. Радикали вуглецю, окису азоту, хлору, фтору ушкоджують озоновий шар і змінюють тепловий пояс планети. Тому одним із кращих альтернативних анестетиків майбутнього є ксенон, який є індиферентним газом.

Нове покоління пароутворювальних анестетиків (ізофлюран, енфлюран, десфлюран, севофлюран) ще не знайшло широкого застосування в нашій країні через високу вартість і відсутність технічних засобів. Однак за кордоном вони лідирують у тривалих і травматичних операціях.

На думку багатьох учених, у відносно малотравматичних операціях переваги і недоліки інгаляційних і внутрішньовенних способів введення анестетиків нівелюють один одного. Засоби для наркозу дозволяють цілком зняти больові відчуття і їхній негативний вплив на організм, дістати найбільш ефективне хірургічне знеболювання.

Механізм дії наркозних препаратів

Механізм дії багатьох засобів для наркозу складний і до кінця не вивчений. Наркозні препарати викликають блокаду міжнейронної (синаптичної) передачі порушення в ЦНС. Ефект анестетиків пов'язують із фізико-хімічними властивостями препаратів (здатністю розчинятися в ліпідах, уміст яких у нервовій ткау теперешній час підвищений, порушувати окисні процеси, адсорбуватися на мембрані нервових клітин, утворювати нестійкі зв'язки з білками нейронів ЦНС, формувати з водою кристалогідрати і т.д.). Незважаючи на різницю в біологічному і фізико-хімічному механізмах дії, всі наркозні засоби впливають на мембрану нейронів, змінюють її проникність для іонів натрію і калію та порушують процес деполяризації, що перешкоджає виникненню потенціалу дії, внаслідок чого блокується міжнейронна передача збудження. Можливо, деякі препарати діють на пресинаптичному рівні, порушуючи звільнення медіаторів, які обумовлюють міжнейронні контакти. Найбільш чутливі до дії загальних анестетиків ретикулярна формація стовбура мозку і кора головного мозку, найбільш стійкі – життєво важливі центри довгастого мозку, це зумовлює створення декількох наркозних періодів.

Відразу після введення в організм наркозного препарату розвивається стадія больової анальгезії, або оглушення (перша стадія). Вона характеризується зниженням больової чутливості (однак, анальгезія неповна), сплутаністю свідомості, але збереженням контакту з пацієнтом. Тактильна чутливість зберігається. Хоча тривалість стадії анальгезії невелика (5-10 хв), вона може використовуватися для проведення короткочасних операцій як самостійне знеболювальне. Дуже зручний наркоз на стадії анальгезії в амбулаторній стоматологічній практиці, оскільки при цьому не знімаються рефлекси і зберігається контакт із пацієнтом; зняття рефлексів при стоматологічних утручаннях може призводити до аспірації крові, гною і розвитку асфіксії. Стадію анальгезії можна подовжити, використовуючи перед наркозом болезаспокійливі і заспокійливі засоби (премедикація) і підтримуючи у вдихуваному повітрі визначену концентрацію наркозної речовини. Амнезія,

що розвивається на цій стадії, корисна, особливо для дітей із підвищеною тривожністю і страхом перед хірургічними втручаннями.

На стадії порушення (друга стадія) спостерігається повна втрата свідомості, рухове і мовне збудження, значні коливання артеріального тиску, ритму серця і подиху. Виникнення цієї стадії пояснюється повним гальмуванням кори на відділи, розташовані нижче, це супроводжується вторинним порушенням підкіркових структур і підвищенням рефлекторної діяльності. У цей період не можна здійснювати будь-яких хірургічних втручань, тому що можлива зупинка дихання, фібриляція і зупинка серця.

На стадії хірургічного наркозу (третя стадія) пригнічення кори, підкіркових утворів і спинного мозку призводить до повної втрати свідомості, чутливості, рефлексів, розслаблення кісткової мускулатури, нормалізується артеріальний тиск, рідшає пульс, дихання стає ритмічним, оскільки зберігається функція життєво важливих центрів довгастого мозку. На цій стадії виділяють 4 рівні глибини анестезії, які регулюють за характерними критеріями залежно від тяжкості майбутньої операції. Більшість хірургічних втручань проводиться на цій стадії.

Після припинення вдихання наркозного засобу починається стадія пробудження, при цьому функції центральної нервової системи відновлюються в зворотній послідовності. У разі передозування наркозних препаратів спостерігається глибоке пригнічення життєво важливих структур довгастого мозку, порушуються дихання і кровообіг, різко розширюються зіниці, смерть настає від паралічу дихального центру і зупинки дихання. Доведення до цієї стадії наркозу є несприятливим наслідком анестезії.

У чистому вигляді мононаркоз у теперешній час застосовується рідко. Для більш швидкого введення в наркозний стан і зменшення ускладнень від застосування загальних анестетиків використовується комбінований і змішаний наркоз, а для підготовки до операції проводиться премедикація – пацієнтові призначають заспокійливі і знеболювальні препарати. У змішаному

наркозі поєднанні окремі засоби для наркозу (наприклад, ефір, фторотан і закис азоту), що дозволяє знизити дозу кожного з них, а отже, і токсичність. Комбінований наркоз ґрунтується на поєднанні неінгаляційних та інгаляційних засобів анестезії.

Сучасний рівень розвитку анестезіології дозволяє підбирати індивідуальну схему премедикації і наркозу для кожного хворого, враховуючи його загальний стан, характер захворювання і плановий обсяг хірургічного втручання. Наркотизування здійснює лікар-анестезіолог, який повинен досконало володіти прийомами реаніматології. Лікар-анестезіолог повинен не тільки зняти біль, але і дозволити хірургу провести операцію з найменшими порушеннями функцій різних органів і систем, із найменшими затратами життєвих сил організму пацієнта. Активність загальних анестетиків підвищується введенням заспокійливих і болезаспокійливих препаратів. Для розслаблення кісткової мускулатури використовують міорелаксанти, для усунення негативних вагусних рефлексів застосовують М-холіноблокатори (атропін). При необхідності в передопераційну терапію вводять серцево-судинні, антигістамінні й інші препарати.

До засобів для наркозу пред'являються певні вимоги. Вони повинні мати високу наркозну активність, забезпечувати добру керованість наркозом (бажано без стадії збудження) і виведення з наркозу, добру регуляцію його глибини, малу токсичність, широкий діапазон наркозної дії, тобто достатню різницю між концентрацією препарату в крові, що викликає стадію наркозу, і концентрацією, яка спричиняє пригнічення життєво важливих центрів довгастого мозку. Препарати не повинні подразнювати слизові оболонки й ушкоджувати ендотелій судин, викликати вираженої капілярної кровоточивості, а також впливати на матеріали, які застосовуються в анестезіологічній практиці (гума, метал).

Класифікація засобів для наркозу.

I. Засоби для інгаляційного наркозу.

Леткі рідини:

- ефір, фторотан, метоксифлуран, енфлюран, ізофлюран, трихлоретилен.

Газоподібні речовини:

- азоту закис, циклопропан, **ксенон**.

II. Засоби для неінгаляційного наркозу.

- Пропанідид, тіопентал-натрій, гексенал, кетаміну гідрохлорид, мідазолам, предіок, натрію оксибулерат, етомідат, алктезин.

Засоби для інгаляційного наркозу

Цей вид анестезії - один із найбільш дорогих (дорогим є як сам препарат, так і засоби його доставки - наркозно-дихальний апарат). Для інгаляційного наркозу використовуються леткі рідини: ефір діетиловий, галотан (фторотан), трихлоретилен, метоксифлуран, ізофлюран та інші, а також гази: динітрогену оксид (азоту закис), циклопропан. Ідеальний анестетик повинен бути інертним, добре всмоктуватися і швидко виводитися через дихальні шляхи. Цим вимогам багато чим відповідає ізофлюран, який у 90-і роки дістав титул "золотого стандарту" інгаляційної анестезії. Нижче наводиться загальна характеристика ряду препаратів, що використовуються в анестезіології.

Ефір для наркозу, або діетиловий ефір – летка рідина, що розкладається на світлі та в теплі під впливом кисню повітря, має температуру кипіння 34-36⁰С. Цей препарат першим знайшов широке застосування як засіб для наркозу. Є клітинною отрутою і за місцевого застосування має слабку протимікробну і місцевоанестезуючу дію, викликаючи гіперемію слизових оболонок. Після фази збудження спостерігається зниження чутливості тканин. При температурі тіла ефір швидко випаровується, охолоджуючи і підсилюючи тканини, що дозволяє використовувати його для обробки каріозних порожнин і кореневих каналів перед їх пломбуванням в стоматологічній практиці.

При вдихання парів ефіру розвивається наркоз. Препарату властиві виражена наркозна активність, широкий діапазон дії і порівняно мала

токсичність. Однак введення в наркоз, що розвивається повільно (через 12-20 хв), обтяжливе для пацієнта. Спостерігається тривала стадія збудження, що утруднює введення в наркоз і вимагає проведення премедикації (болозаспокійливими, заспокійливими, міорелаксантами і М-холіноблокуючими засобами). Пробудження після ефірного наркозу настає через 20-40 хв, і протягом декількох годин спостерігаються післянаркозний сон, тривала анальгезія. Недоліками препарату являються дратівна дія на дихальні шляхи і виражена стадія збудження. Для зменшення витрати ефіру, а отже, і ускладнень, використовується ефірно-кисневий наркоз, а також сполучення ефіру з азоту закисом, фторотаном. З метою кращого розслаблення скелетних м'язів ефірний наркоз сполучають з міорелаксантами.

Ускладнення від застосування ефірного наркозу пов'язані в основному з місцевою подразнювальною й охолоджувальною дією препарату, що може призвести до ларингоспазму, рефлекторних змін дихання і серцевої недостатності, гіперсекреції, нудоти і блювання. Можливий розвиток бронхопневмонії.

Фторотан – летка незаймиста рідина. Введення в наркоз відбувається швидко (через 3-5 хв), стадія порушення коротка. Фторотановий наркоз легко керований. За активністю фторотан у 3-4 рази перевищує ефір. Пробудження настає через 5-10 хв, післянаркозний сон нетривалий. Препарат не подразнює слизові оболонки, не викликає небажаних рефлекторних реакцій, нудота і блювання в післянаркозному періоді бувають рідко. Має велику наркотичну широту дії. У фторотану практично немає анальгезуючої дії, що потребує раннього призначення болозаспокійливого засобу після операції. Він непридатний для інгаляційної анальгезії. Фторотан помірно пригнічує дихальний центр. Пропорційно глибині наркозу знижує скоротливість міокарда і знижує артеріальний тиск. Брадикардія пов'язана зі збудженням фторотаном блукаючого нерва і усувається введенням атропіну. Фторотан підвищує чутливість міокарда до адреналіну (як і інші анестетики, які містять галоїди), що може призвести до виникнення аритмії серця. На фоні фторотанового

наркозу не слід застосовувати адреналін і норадреналін (доцільно використовувати мезатон). Із побічних ефектів фторотану варто виділити можливість ураження печінки, особливо за повторного застосування.

Фторотан використовується для наркозу часто в поєднанні з закисом азоту й ефіром. Іноді він застосовується в амбулаторній анестезіологічній практиці.

Енфлюран - подібний галотану (фторотану), але менш активний і більш безпечний за використання з адреналіном. Метаболізується менше, ніж галотан, і може не викликати небажаної гепатотоксичної дії. Іноді викликає судоми.

Ізофлюран - ізомер енфлюрану (застосовується в клінічній практиці з 1982 р.). Менше, ніж галотан і енфлюран, розчинний у ліпідах, забезпечує швидке введення в наркоз. Слабко метаболізується (у 100 разів менше, ніж галотан) і тому його гепатотоксичність як для хворого, так і для обслуговуючого персоналу, невисока. Ізофлюран менше, ніж хімічно близькі речовини, сенсibiliзує серце до катехоламінів і пригнічує серцево-судинну систему, однак може розширювати периферичні судини. У теперешній час знаходить широке застосування в анестезіології.

Метоксифлуран (петран) – має високу наркотичну й анальгетичну активність, йому властиве повільне введення (10-15 хв) в наркоз і поступовий вихід із нього, тривале збереження анальгезії, добра міореклаксація, не надає дратівної дії на слизові оболонки. Як правило не порушує Препарат має нефротоксичність і підвищує чутливість міокарда до катехоламінів. У зв'язку з токсичністю для самостійного наркозу не застосовується. Іноді використовується для наркозу на стадії анальгезії і для аутоанальгезії.

Трихлоретилен – летка рідина, у звичайних (для анестезіології) концентраціях не запалюється і не вибухає. Потужний наркозний засіб. Характерним для препарату є швидке введення в наркоз, добра анальгезія як при введенні в наркоз, так і після пробудження, швидкий вихід із наркозу. Застосовується для короточасного наркозу, для анальгезії при невеликих

хірургічних втручаннях або больових маніпуляцій, для аутоанальгезії при сильних болях, які не усуваються наркотичними анальгетиками (інфаркт міокарда, травми, пологи, невралгії трійчастого нерва). У стоматологічній практиці трихлоретилен використовується в амбулаторній анестезіології (іноді в поєднанні з місцевими анестетиками) для знеболювання при операцій і лікування зубів у хворих із підвищеною психоемоційною збудливістю. Оскільки трихлоретилен підвищує чутливість серця до катехоламінів, застосовуючи його, не слід додавати до місцевих анестетиків адреналін або норадреналін.

Хлороформ і хлоретил – потужні наркозні засоби, мають вузький діапазон наркотичної дії і високу токсичність, у зв'язку з чим у теперешній час практично усунені з практики анестезіології. Хлороформ – клітинна отрута, яка викликає подразнення тканин із подальшим зниженням їхньої чутливості, що дозволяє призначати його для "відволікальної терапії". У стоматологічній практиці застосовується місцево в складі сумішей для знеболювання твердих тканин зуба (наприклад, у складі знеболювальної суміші, запропонованої професором Є.Є. Платоновим), пульпи зуба (разом із фенолом), слизової оболонки (разом із місцевими анестетиками, ментолом і ефіром).

Хлоретил – летка рідина. Нанесена на шкіру, швидко випаровується, викликаючи сильне охолодження, ішемію тканин, зниження чутливості. Цю властивість хлоретилу можна використовувати для короточасного місцевого знеболювання при проведенні невеликих поверхневих операцій, зокрема, в стоматології (розрізування абсцесів, видалення рухомих зубів і т.д.). Для знеболювання твердих тканин зуба хлоретил непридатний, оскільки їхнє охолодження викликає різку болючість. Іноді його застосовують для кріотерапії, при невралгіях, бешиховому запаленні, термічних опіках та в інших станах.

Азоту закис – безбарвний газ, не запалюється, але підтримує горіння. Задовольняє більшості вимог до загальних анестетиків. Вдихання азоту закису

забезпечує швидке введення в наркоз і швидке пробудження. Препарату властива слабка наркозна активність, його дія не викликає достатнього розслаблення м'язів, тому використовують суміш 80% азоту закису і 20% кисню, і перед наркозом здійснюють медикаментозну підготовку пацієнта. Часто закис азоту поєднують з іншими загальними анестетиками (ефіром, фторотаном). Препарат викликає сп'яніння і виражену анальгезію і тому може призначатися для купірування сильних больових приступів (при інфаркті міокарда, панкреатиті, невралгії і т.д.), що не усуваються наркотичними анальгетиками. Знеболювальний ефект закису азоту, що відповідає дії 10 мг морфіну, проявляється за інгаляції газу концентрацією 30–50%. Низька ліпофільність сполуки зумовлює швидку дію і настільки ж швидке її припинення після закінчення інгаляції. Для одержання тривалої анальгезії закис азоту можна вводити підшкірно (не подразнює тканини, малотоксичний). Застосовують закис азоту для знеболювання при пологах, перев'язках, у хірургічних хворих, транспортування потерпілих із травмами, у післяопераційному періоді. В останньому випадку потрібно враховувати пригнічувальну дію закису азоту на функції кісткового мозку при тривалій інгаляції (у зв'язку з інгібуванням метіонінсинтетази). У стоматологічній практиці використовується не тільки в умовах стаціонару, але й в амбулаторній практиці. Інгаляції закису азоту в анальгетичних концентраціях слід обмежити 6 годинами.

Циклопропан – безбарвний газ, що не подразнює слизові оболонки, має високу анальгетичну і наркозну активність. Перевищує силу наркотичної дії азоту закису. Наркоз добре керується. Однак у хірургічній практиці застосовується відносно рідко через надзвичайну вибухонебезпечність і виражену аритмогенну дію на серце. Вводять в суміші з киснем за допомогою спеціальної апаратури(суміш також вогненепезпечна).

Ксенон – інертний одноатомний газ без запаху, кольору і смаку, не горить, хімічно індиферентний, біотрансформації в організмі не піддається, дихальні шляхи не подразнює, виділяється через легені в незміненому вигляді та

легкокерований. Відкриття ксенону відбулося 100 років тому, а його перше клінічне застосування було зафіксоване 50 років тому. Ксенон – це газовий анестетик і знаходиться в повітрі, яким ми дихаємо. Як анестетик сильніший, ніж закис азоту, в 1,5 - 2 рази. Концентрацією 70-80% викликає через 5-6 хвилин хірургічну стадію наркозу. Пробудження легке, настає через 2-3 хв із повним відновленням свідомості і приємними суб'єктивними відчуттями. Не має токсичних ефектів, мутагенних, тератогенних і ембріотоксичних властивостей, не пригнічує імунітет. Ксенон може застосовуватися в плановій і екстреній хірургії, урології, ортопедії - травматології, гінекології, офтальмології, для болючих перев'язок, особливо в хворих із серцево-судинною патологією. Потужними виробниками ксенону є Франція, Німеччина, США, випускається він також у Росії.

Засоби для неінгаляційного наркозу

На відміну від інгаляційного, неінгаляційний наркоз менш керований. Однак у стоматологічній практиці недостатній доступ анестезіолога до порожнини рота утруднює проведення інгаляційного наркозу. Тому втручання в щелепно-лицьовій ділянці зручніше здійснювати під вступним внутрішньовенним наркозом з інтубацією трахеї через ніс. Перевагами неінгаляційного наркозу можна вважати відсутність стадії збудження, можливість починати наркотизацію прямо в палаті. Засоби для неінгаляційного наркозу за тривалістю дії розділяють на 3 групи:

1. Препарати короткої дії (до 10-15 хв) – пропанідид (сомбревін) і кетамін (кеталар).
2. Препарати середньої тривалості дії (до 20-40 хв) – гексобарбітал (гексенал), тіопентал натрію і гідроксидіон натрію (предіон).
3. Препарати тривалої дії (60 і більш хв) – натрію оксибутират.

Пропанідид (сомбревін) за внутрішньовенного введення створює надкороткий ефект, який пояснюється швидким його гідролізом естеразами крові. Наркоз настає через 30-40 сек. без стадії збудження і триває 3-5 хв.

Зручний в амбулаторній практиці для короточасних операцій, тому що через 20-30 хв його дія цілком припиняється (без післянаркозної депресії). У стоматології пропанідид можна використовувати для ускладненого видалення зубів, репозиції відламків, при переломах і вивихах щелеп, при знятті швів і т. д. або для вступного наркозу. Його застосування може супроводжуватися пригніченням дихання, порушенням скоротливості міокарда, гіпотензією, нудотою, гикавкою, слинотечею, флебітами, алергічними реакціями.

Антагоністи збуджувальних амінокислот. Збуджувальні амінокислоти – L-глутамінова і L-аспарагінова – як синаптичні медіатори беруть участь у передачі ноцицептивних сигналів на рівні спинного мозку та у супраспинальних структурах. При цьому найбільш важливу роль відіграють NMDA-рецептори, які беруть участь у формуванні хронічних больових синдромів. У зв'язку з цим передбачалося, що антагоністи NMDA-рецепторів будуть ефективними засобами для запобігання і купірування цих синдромів.

Кетамін – неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. У медичній практиці використовується як засіб для швидкої і короткої анестезії (5-20 хв.). Кетамін викликає "роз'єднувальну анестезію", тобто глибоку анестезію і легкий сон (очі в пацієнта можуть залишатися відкритими), глоткові рефлексі зберігаються (але не настільки, щоб виключити закидання вмісту порожнини рота в дихальні шляхи), м'язовий тонус підсилюється, може пригнічуватися функція дихання і підвищуватися артеріальний тиск. Висока анальгезуюча активність препарату зберігається до 6-8 год. Застосовується засіб для проведення короточасних операцій, що не вимагають міорелаксації, або в комбінації з іншими засобами для наркозу. За внутрішньовенного введення можлива поява болю і почервоніння по ходу вени, підвищення тонуру симпатoadреналової системи, підвищення артеріального тиску і почастищення серцевих скорочень, при пробудження – психомоторне збудження, галюцинації і дезорієнтація, які можуть тривати до 24 годин. Введення (внутрішньовенно) сибазону перед кетаміновим наркозом зменшує психомоторне збудження при пробудженні і сприяє розслабленню скелетної мускулатури при наркозу.

Кетамін субнаркотичними дозами (приблизно 0,4 мг/кг внутрішньовенно) має виражену анальгетичну властивість. У ситуаціях гострого болю анальгетичний ефект кетаміну, введеного у вену, звичайно розвивається протягом 10 хв. і триває 2-3 год. За введення у м'яз дія більш тривала. Визначено, що препарат більш ефективний щодо болів соматичного походження, ніж вісцерального. Останнім часом із певним успіхом почали застосовувати препарат за хронічного нейрогенного болю (постгерпетична невралгія, глософарингіальна невралгія й ін.), болів в онкологічній практиці та ін.

У зв'язку з вираженими побічними ефектами кетаміну більш перспективними засобами з групи антагоністів збуджувальних амінокислот вважаються мексалан (протипаркінсонічний засіб) і декстрометорфан, правообертальний ізомер леворфанолу. На відміну від останнього декстрометорфан не взаємодіє з опіоїдними рецепторами.

Тіопентал-натрій – суха пориста маса або порошок жовтуватого або жовтувато-зеленуватого кольору зі своєрідним запахом. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді. Розчини готують *ex tempore* на стерильній воді для ін'єкцій, вони повинні бути абсолютно прозорими. Водний розчин має лужну реакцію (рН близько 10,0). Тіопентал-натрій вводять внутрішньовенно (обов'язково повільно - інакше може виникнути колапс!), іноді ректально (головним чином, дітям).

За повільного внутрішньовенного введення наркоз виникає вже при або відразу після завершення ін'єкції препарату ("на кінці голки"). Це пояснюється доброю ліпідорозчинністю неіонізованих молекул цього препарату (об'єм його розподілу дорівнює 3л/кг) і високим ступенем церебрального кровообігу, а отже, швидким проникненням у мозок.

Після однократної дози наркоз триває в середньому 20 хв. Коротка тривалість анестезії пов'язана з дуже швидким перерозподілом тіопенталу натрію в ткани з менш інтенсивним кровообігом (скелетні м'язи, жирова

тканина); це знижує його концентрацію в мозковій ткау теперешній час. Однак тривалість його наркотичної дії збільшується при гіповолемії і вазоконстрикції, що спостерігаються, наприклад, при шоку. При цьому надходження препарату в м'язову і жирову тканину різко знижується і внаслідок цього зберігається його висока концентрація в мозку. Тривалість дії тіопенталу збільшується і при уремії, за призначення разом із нестероїдними протизапальними препаратами або сульфаніламидами; при зниженні рН крові; гіпопротеїнемії і т. п. Усе це може істотно збільшити незв'язану фракцію препарату і пролонгувати анестезію, тому що тіопентал на 80% зв'язується з білками плазми крові.

Застосовується препарат в основному для вступного наркозу з подальшим використанням інших засобів загальної анестезії. Тіопентал погано купірує біль, недостатньо пригнічує вегетативні рефлекси, тому болючі маніпуляції при операції можуть викликати коливання артеріального тиску, порушення ритму серця і навіть шок, а в дітей молодшого віку – його еквіваленти (дихальна недостатність і підвищення внутрішньочерепного тиску). Тіопентал-натрій найбільш ефективний у порівнянні з інгаляційними анестетиками для застосування у хворих із набряком мозку, тому що він не збільшує об'єм мозкового кровообігу і не підвищує внутрішньочерепний тиск. Має також здатність блокувати вегетативні ганглії.

Препарат повільно біотрансформується в печінці. Барбітурат, який міститься в жировій ткані і м'язах, поступово надходить у кров і підтримує в ній концентрацію, здатну викликати сонливість, що триває годину. Препарат має тривалий період напівелімінації з крові (близько 10 год.). За повторного введення існує велика небезпека передозування. У випадку пригнічення дихання і порушення серцевої діяльності призначають внутрішньовенно бемеGRID і кальцію хлорид.

Натрію оксибутират (ГОМК – гаммо-окислювальна кислота) – білий або білий зі слабким жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Має специфічний запах, легко розчинний у воді, трохи гірше – у спирті. Водні

розчини мають лужну реакцію (рН 7,7 –8,7). За хімічною будовою і фармакологічними властивостями натрію оксибутират ГАМК, але на відміну від останньої, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Натрію оксибутират ГАМК_В переважно стимулює рецептори, які знаходяться на пресинаптичних закінченнях, зменшуючи таким чином звільнення ацетилхоліну, норадреналіну й інших медіаторів у синаптичній щілині. Більшість названих рецепторів знаходиться в корі головного мозку. Малими дозами препарат викликає снодійний і заспокійливий ефекти, великими – протисудомну і наркотичну дію. Слід зазначити, що натрію оксибутират має елементи ноотропної активності і виражену антигіпоксичну дію (підвищує стійкість тканин організму до кисневої недостатності).

Уводять препарат внутрішньовенно повільно, рідше – внутрішньом'язово або всередину (порошок розчиняють у кип'яченій воді і дають випити хворому за 40-60 хв. до операції або дають пацієнту вже готовий 5% сироп). За внутрішньовенного введення натрію оксибутират викликає стадію анальгезії через 7-10 хв, яка помірно виражена. Хірургічна стадія наркозу настає приблизно через 30 хв і триває 2-4 години. Натрію оксибутират застосовують головним чином як базисний наркоз, часто з препаратами, які пригнічують дихання.

Пропофол (диприван) – засіб для загальної анестезії, що має короткочасною дію і швидко викликає медикаментозний сон протягом приблизно 30 секунд. Звичайне відновлення свідомості відбувається швидко. Механізм дії дипривану (як і інших засобів для анестезії) точно ще не з'ясований. Поява в анестезіології дипривану (пропофолу) стала відчутним стимулом для розвитку внутрішньовенних методик. Диприван має всі необхідні унікальні якості (чітка залежність "доза-ефект", ультракоротка дія, відсутність кумуляції, легка керованість). Дослідження свідчать про переваги доповнення анальгезії диприваном, фентанілом або каліпсолом.

МІДАЗОЛАМ (флормідал) - похідне бензодіазепіну. Пригнічує ЦНС, має

седативну, протисудомну, міорелаксантну дії; потенціює дію снодійних, наркотичних та анальгезуючих препаратів. Як засіб для наркозу вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Для премедикації препарат використовують в/м 0,05-0,1 мг/кг за 20-30 хв до початку наркотизації хворого. Для введення і підтримки наркозу вводять в/в з розрахунку 0,15-0,25 мг/кг. Можна поєднувати мідазолам з кетаміном, анальгетиками. Застосовують його також у вигляді таблеток як снодійне і транквілізуючий засіб. Побічна дія: при внутрішньовенному введенні може пригнічувати дихання, тому при застосуванні препарату потрібна апаратура для штучної вентиляції легенів; при прийомі усередину можуть бути алергійні реакції, короточасна амнезія, слабкість. Протипоказаний мідазолам при недостатності кровообігу, вагітності, важких формах міастенії. Не назначають препарат усередину пацієнтам, професія яких вимагає швидкої фізичної і психічної реакції. Форма випуску: ампули, що містять 3 мл 0,5% розчину препарату; таблетки по 0,015 г (15мг).

ЕТОМІДАТ (гіпномідат, раденакон) - застосовують для внутрішньовенного наркозу, вводять з розрахунку 0,3 мг/кг. Наркоз настає через 20-30 с і продовжується протягом 8-10 хв. Повторне введення препарату вдвічі подовжує тривалість наркозу. Використовують як засіб для початкового наркозу, при короточасних оперативних втручаннях, в акушерській практиці, нейрохірургії, офтальмології та ін. Доцільне поєднання з анальгетиками, закисом азоту. Побічна дія пов'язана з невеликим пригніченням дихання, незначним зниженням артеріального тиску. Етомідат знижує потребу міокарду в кисні, у зв'язку з чим його можна рекомендувати хворим на ішемічну хворобу серця. Форма випуску: ампули по 10 мл 0,2% розчину.

АЛКТЕЗИН - використовують для вступного наркозу в поєднанні з іншими наркозними засобами або як засіб для "мононаркозу". Застосовують краплинне введення препарату. Має велику широту терапевтичної дії (у 4,2 рази більше, ніж у тіопенталу). Вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,05-0,1 мл/кг. Наркоз настає через 20-30 с і продовжується 15-30 хв.

Етомідат, алктезин, а також пропофол ще не знайшли широкого

застосування в Україні, незважаючи на те, що досить перспективні для неінгаляційного наркозу.

Небажані побічні реакції при проведенні загальної анестезії можна зменшити, якщо до введення засобів для наркозу застосувати транквілізатори, холінолітики, анальгетики, антигістамінні препарати й ін. Для послаблення скелетних м'язів часто призначають міорелаксанти, для керованої гіпотензії - гангліоблокатори короткої дії. Використовують і нейролептаналгезію: спільне введення нейролептиків і наркотичних анальгетиків, наприклад, дроперідолу з фентанілом і ін; застосовують і атаралгезію - введення транквілізаторів (діазепаму та ін.) з наркотичними анальгетиками (фентанілом та ін.).

Для швидкого досягнення стадії хірургічного наркозу без стадії збудження, як правило, вводять наркозні засоби, починаючи з неінгаляційних наркотиків (наприклад, тіопентал-натрія), а потім підтримують стан наркозу малотоксичними препаратами, що мають велику наркотичну широту дії (наприклад, закисом азоту та ін.), за допомогою яких забезпечують добре керований наркоз. У хірургічній клініці використовують і місцеві анестетики, а також препарати, що підтримують життєво важливі функції організму.

Вибір анестетика і методу адекватного анестезіологічного захисту в різних розділах медичної практики так само, як і застосування анестетиків у комплексному лікуванні тяжких больових синдромів, – досить складна проблема, яка вимагає ретельного обґрунтування з метою мінімізації небажаних побічних дій препаратів.

3.6. Препарати різних фармакологічних груп, які мають анальгезуючу активність

Суттєвий прогрес у лікуванні болю, є, з одного боку, результатом досягнень фармацевтичної промисловості, а з іншого, – глибокого вивчення механізмів виникнення болю і зміни підходів до вибору фармакотерапії. Різноманітність засобів з анальгетичною дією обумовлена, насамперед, складністю механізмів розвитку больових синдромів, особливо участю

індивідуальних психічних факторів.

Вибираючи основні й додаткові засоби анальгезії, лікареві слід пам'ятати декілька основних принципів:

1) Вибір препарату при певному типові болю здійснюють з урахуванням клінічної картини. Доцільно використовувати анкету оцінки болю, яка дозволяє відрізнити болі пекучого, палючого, колючого характеру (добре реагують на антидепресивні засоби) від болю пульсуючого з перервами, який періодично підсилюється (за якого більш ефективні протисудомні засоби).

2) Необхідно проводити поступове підвищення доз (кожні 5-7 днів) до терапевтичної концентрації в крові (ці межі для болезаспокійливого ефекту в антидепресанта значно нижчі, ніж для прояву антидепресивного ефекту). При цьому постійний моніторинг і припинення підвищення дози здійснюють у таких ситуаціях:

- а) за досягнення болезаспокійливого ефекту;
- б) за виникнення побічних явищ;
- в) за досягнення концентрації токсичного рівня.

1. Антидепресанти (інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів). Відома наявність прямого і зворотного зв'язку між хронічним больовим синдромом і депресивним станом. Тривалі болі індукують депресію, а вона у свою чергу сприяє посиленню больових відчуттів. У зв'язку з цим, одним із напрямків комплексного лікування болів такого характеру є використання антидепресантів. Болезаспокійливі властивості трициклічних антидепресантів були виявлені на початку 60-х років, незабаром після введення їх у психіатричну практику. Механізм анальгезуючого ефекту цих препаратів пов'язують із пригніченням зворотного нейронального захоплення моноамінів (серотоніну і норадреналіну) у відповідних синапсах мозку, внаслідок чого підсилюються сегментарні і супраспінальні механізми контролю больових імпульсів.

Очевидно, антидепресивні засоби модифікують сенсорну перцепцію болю, діючи за допомогою гальмування серотонергічної і норадренергічної систем на передачу больових подразників із задніх рогів спинного мозку в мозковий стовбур. Крім класичних трициклічних антидепресантів – імізину й амітриптиліну – болезаспокійлива дія виявлена і в інших препаратів – флуоксетину (фрамекс), пароксетину, докsepіну і в багатьох інших. До теперешнього часу залишається нез'ясованим, чи є болезаспокійлива дія антидепресантів відображенням основної психотропної властивості цих речовин, чи це – самостійний фармакологічний ефект.

Антидепресанти виявилися ефективними в лікуванні хронічних больових синдромів різного походження. Їх використовують при постгерпетичній невралгії, діабетичній та інших видах нейропатії, хронічних болях у спині, фіброміалгії, мігрені, артритах головному болю напруження, болях після інсульту і болях викликаних злоякісними пухлинами. Анальгетичний ефект антидепресантів проявляється дозою приблизно в 2 рази меншою тієї, яка використовується в психіатричній практиці (для амітриптиліну – 75 і 150 мг відповідно). Антидепресивний ефект звичайно розвивається через 2-3 тижні після початку терапії, а для досягнення анальгезії досить 4-5 днів. Можливе застосування антидепресантів, що вибірково гальмують зворотне захоплення серотоніну - пароксетину (паксил) чи флуоксетину (фрамекс) дозою 20 мг за добу, нефазадону дозою 100 мг за добу і венлафаксину - 37,5-75 мг (максимум - 150 мг/доба). Слід ураховувати, що при депресії у поєднанні з апатією, втому доцільно застосовувати антидепресивні психостимулюючі засоби, наприклад, флуоксен. У випадках депресії, поєднаної з тривожністю, загальним препаратом вибору є міансерин (90-120 мг).

Для премедикації використовують частіше досулепін (протіаден) і трацетамін (темпідол).

2. Блокатори натрієвих каналів (мембраностабілізуючі засоби). Протисудомний ефект карбамазепіну (фінлепсину) зумовлений блокадою натрієвих каналів мембран нейронів аферентних волокон ядер трійчастого

нерва, що сприяє зниженню активності генератора патологічно підсиленого збудження. Внаслідок блокади натрієвих каналів трійчастого нерва зменшується імпульсація, яка формує больовий пароксизм. Для препарату характерна помірна антидепресивна і нормотимічна дія. Карбамазепін виявився ефективним у лікуванні типової невралгії трійчастого нерва, язикової невралгії, пароксизмальних болів при розсіяному склерозі, діабетичної нейропатії. Разова доза для дорослих – 0,2-0,3 г, добова доза – 0,6-1,2 г. Карбамазепін застосовують іноді з діагностичною метою: якщо після вживання 0,6-0,8 г препарату беззаспокійливий ефект не виникає, діагноз типової тригемінальної невралгії слід узяти під сумнів.

Аналогічні властивості має дифенін, якому також властива протиаритмічна дія. Анальгетичні і протиаритмічні властивості протисудомного препарату мексилетину також пов'язані з блокадою натрієвих каналів. Виявлена його ефективність у лікуванні нейрогенних больових синдромів. Ламотриджин належить до групи нових протиепілептичних засобів, він гальмує глутаматергічні механізми внаслідок зменшення виділення збуджувальних амінокислот у синаптичну щілину. Ламотриджин виявив анальгетичні властивості в лікуванні діабетичної нейропатії та інших нейрогенних больових синдромів.

3. Транквілізатори. Відіграють допоміжну роль у лікуванні больових синдромів різного генезу. Ці препарати підвищують поріг больової чутливості, зменшують потребу в анальгетиках, підсилюючи їхню дію. У гострих випадках їхніми мішенями стають емоції страху, тривоги і збудження, а також розлади вегетативної регуляції. У хронічних станах транквілізатори сприяють усуненню психічних порушень, які беруть участь у формуванні болю або є його наслідком. Показане застосування препаратів (тофізопам, діазепам, феназепам, мебікар та ін.) у комплексному лікуванні псевдостенокардитичних болів і функціональних кардіалгій, невралгій, головних болів, травм, а також болів, які зустрічаються в стоматологічній практиці.

При больовому синдромі та одночасного підвищенні тону м'язів,

локальному підвищенню тону́су м'язів у хворих із дегенеративними змінами в ділянці поперека, м'язово–зв'язкового апарату, при артрозах, після-травматичних рефлекторних спазмах та ін. використовують траквілізатори, які мають здатність викликати релаксацію м'язів: карисопродол (скутаміл), мепробамат (мепротан), тетразепам, феназепам, хлордіазепоксид (еленіум), звичайно одночасно з анальгетиками. Використовують також комбіновані засоби, які містять транквілізатор, що здійснює релаксацію м'язів, та анальгетик (логафлекс і скутаміл- Ц)/. За різних болів, які виникають на фоні тяжких форм депресії, доцільно використовувати антидепресанти самостійно або одночасно з транквілізаторами.

Досить сильний синергічний болезаспокійливий ефект властивий транквілізатору гідроксизину (100 мг цього препарату відовідає 8 мг морфіну). Зниження переносності болю значною мірою залежить від сили неприємних відчуттів, особливо від пригніченості і тривожності. Застосування протитривожних засобів (похідних бензодіазепіну), які мають міорелаксуючу дію, в цих випадках виправдане. У разі тривожності, звичайно короточасної, що виникла внаслідок гострого болю, показане застосування мідазоламу дозою 7,5 мг і лоразепаму дозою 0,5-1 мг. За тривалої тривожності лоразепам призначають 2-3 рази за день. Ефективним препаратом у цьому разі також є бромазепам (1,5-3 мг). За посиленої подразливості найбільш ефективні медазепам (5-10 мг), хлоразепат (95 мг) або хлордіазепоксид (25 мг).

Як правило, транквілізатори добре переносяться і не викликають небезпечних ускладнень. Найбільш серйозним ускладненням є психічна та фізична залежність, що виникає при тривалому призначенні препаратів.

Таким чином, антидепресивні і протисудомні засоби – це препарати першої лінії лікування невропатичного болю, за якого інші болезаспокійливі засоби, зокрема і морфін, менш ефективні. У разі ноцицепивного болю психотропні засоби виконують допоміжну роль, потенціюючи дію інших болезаспокійливих засобів, або підвищують здатність до переносності болю

шляхом послаблення негативних відчуттів.

У практиці анальгезії застосовуються й інші психотропні препарати. Болезаспокійливо діють нейролептики. Метотримепразин дозою 20 мг за силою болезаспокійливої дії відповідає 10 мг морфіну. Анальгезуючий ефект створюють левомепромазин, тримепразин, промазин і хлорпромазин; галоперидол не викликає такої дії.

4. Центральні α_2 -адреноміметики. Клофелін. Клофелін (клонідин) більш відомий у медичній практиці як ефективний гіпотензивний засіб центральної дії. Ефект препарату обумовлений взаємодією з α_2 -адренорецепторами та імідазоліновими рецепторами нейронів ядра солітарного тракту, що супроводжується пригніченням активності судино рухового центру і підвищенням тону судин блукаючих нервів. Препарат має також виражену седативну дію.

У теперешній час з'явилися нові підходи до контролю гострого болю з широким використанням анальгетичних можливостей клофеліну. Адренергічні механізми беруть участь у механізмах ноцицепції на різних рівнях ЦНС. Тому виявлення наприкінці 70-х років анальгетичних властивостей α_2 -адреноміметика клофеліну підтвердило ці припущення. Болезаспокійливу дію клофеліну можна пояснити стимуляцією адренергічних процесів у спинному мозку і в окремих супраспінальних структурах та депримирувальним (пригнічувальним) впливом на передачу ноцицептивних сигналів в аферентних шляхах. Анальгетичний ефект клофеліну досить виражений і в окремих ситуаціях адекватний ефекту морфіну. В останні роки отриманий досвід застосування клофеліну для знеболювання при інфаркті міокарда, у післяопераційному періоді, в акушерській практиці, для премедикації в хірургічних операціях. Важливою характеристикою клофеліну є здатність запобігати несприятливим гемодинамічним зсувам, що, як правило, супроводжують сильні больові відчуття. Ці властивості не притаманні опіоїдним анальгетикам. Толерантність до болезаспокійливої дії клофеліну розвивається повільно. Препарат зберігає анальгетичну активність в умовах

толерантності до морфіну. Клофелін не викликає лікарської залежності.

Введення клофеліну в премедикацію дорослих дозою 5 мкг/кг per os зменшило потребу деяких пацієнтів у фентанілі на 45 %. Зменшувалась одночасно потреба в дроперидолі, пропофолі, інших лікарських засобах. Показано, що застосування клофеліну в умовах премедикації зменшує симпатoadреналову стресову відповідь і зводить до мінімуму можливі гемодинамічні зсуви. При цьому можливу гіпотензію купірують болюсним введенням ефедрину (субдозами - 0,1 мкг/кг). Введення клофеліну в премедикацію в педіатричній практиці (3мкг/кг) зменшує потребу в анальгетиках і анестетиках при операції у середньому на 30 %. Застосування клофеліну в комплексі багатокомпонентної загальної анестезії (з використанням фентанілу, седуксену, кетаміну, закису азоту) дозою 1 мл 0,01% р-ну за 20-30 хв. до вступного наркозу впливало як на весь період операції, так і на перебіг післяопераційного періоду. Зокрема, у період після операції не було необхідності введення опіоїдних препаратів. Застосування клофеліну разом із промедолом (зменшеною на 50 % дозою) для знеболювання пологів сприяло поглибленню анальгезії в порівнянні зі знеболюванням, проведеним тільки промедолом. Ефективність анальгезії клофеліном (в/в струминно дозою 1,5 мкг/кг маси тіла протягом 4-5 хв.) визначалася також при інфаркті міокарда у хворих, у яких нітрати та НЛА не викликали ефективної дії.

Перспективне використання клофеліну за епідурального та інтратекального введень. Показано, що у випадках невдачі купірування болювого синдрому опіоїдними анальгетиками успішною альтернативою може бути епідуральне знеболювання клофеліном. Суттєво те, що дози препарату, який застосовується епідурально, значно менші тих, які використовують для внутрішньовенного введення. У зв'язку з застосуванням мультимодального підходу до лікування болю клофелін широко використовується в комбінації з іншими анальгетиками (лідокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн, морфін, фентаніл, суфентаніл), що дозволяє ефективно "збалансувати" знеболювання.

Схожу з клофеліном антигіпертензивну властивість має гуанфацин, за

винятком великої рецепторної селективності. Анальгетична активність препарату у теперешній час знаходиться на стадії вивчення.

5. Препарати ріжків і їхніх алкалоїдів. Препарати ріжків уперше емпірично були використані понад 100 років тому в Німеччині для лікування мігрені. Однак механізм антимигренозного ефекту цих препаратів досі нез'ясований.

Уведені в організм алкалоїди ріжків викликають дуже складну дію на різні органи, пояснити яку впливом на один тип будь-яких із відомих у теперешній час рецепторів неможливо. Ерготамін має здатність пригнічувати вазомоторний центр, викликати периферичну адренергічну блокаду і разом з тим – периферичну вазоконстрикцію. Передбачається, що алкалоїди ріжків є частковими агоністами та антагоністами багатьох типів рецепторів (α -адрено-, триптамін- і дофамінергічних), а залишковий фармакологічний ефект цих препаратів залежить від їхньої дози та інших факторів. Фентоламін (α -адреноблокатор) здатний запобігати дії алкалоїдів ріжків (ерготаміну) на матку дозами, в яких блокується дія норадреналіну на матку. Багато авторів пов'язують здатність ерготаміну тартрату купірувати приступ мігрені з вазоконстрикцією, зумовленою антисеротоніною дією. Передбачається, що антимигренозна дія алкалоїдів ріжків обумовлена не тільки звуженням мозкових судин, але й зменшенням навколосудинного набряку мозкової тканини внаслідок зниження проникності капілярів, а також усуненням пульсуючих скорочень гладких м'язів судин.

Полівалентно діють алкалоїди ріжків на ЦНС. Ерготамін, ерготоксин і їхні дигідровані аналоги мають седативну дію і властивість зменшувати прояви гіперсимпатикотонії, наприклад, тахікардію. А один із найпотужніших галюциногенів (LSD_{25}) - диетіламід лізергінової кислоти може дуже негативно впливати на психічні функції. Практично всі природні алкалоїди ріжків здатні стимулювати скорочення матки (підвищується сила і збільшується частота скорочень), зокрема і невагітної. Чутливість матки до алкалоїдів ріжків збільшується зі зростанням термінів вагітності, що може бути особливо

небезпечно перед майбутніми пологами. Дуже складною є дія алкалоїдів ріжків на серцево-судинну систему. Ерготамін і дигідроерготамін викликають вазоконстрикцію гладких м'язів артерій та вен. Для дигідроерготаміну більш характерна дія на вени, ніж на артерії (венomotorний ефект), тому його призначають при постуральній гіпотензії. У той же час дигідроерготоксин здатний викликати гіпотензію.

Препарати цієї групи широко й ефективно застосовуються для лікування хворих на мігрень. Вони здатні усувати або зменшувати інтенсивність болів при мігрені. Однак виявлено, що алкалоїди ріжків ефективні не при всіх клінічних формах мігрені, а найбільше при класичній формі мігрені, яка обумовлена зменшенням кровообігу (вазоспазм, спричинений серотоніном) у деяких ділянках мозку з розвитком локальної ішемії. При цих формах мігрені атаці приступу як правило передують аура та об'єктивні продромальні неврологічні симптоми. Після фази ішемії виникає фаза збільшення кровообігу в мозкових судинах і розвивається їхня посилена пульсація. Імовірно, що ефект ерготаміну при мігрені обумовлений вазоконстрикцією, яка ним спричиняється. Це призводить до зменшення гіперперфузії в ділянках мозку і зменшенню пульсації артерій мозку, що постачаються кров'ю від базилярної артерії (кровообіг у півкулях мозку не змінюється). Для припинення приступу мігрені з алкалоїдів ріжків застосовується головним чином ерготаміну тартрат дозою 1 або 2 мг. У багатьох лікарських формах, що застосовуються при мігрені, ерготаміну тартрат комбінується з 100 мг кофеїну, який потенціює його дію на судини. Застосовуються також препарати ерготаміну у вигляді суспензій для інгаляцій.

Препарати алкалоїдів ріжків протипоказані при вагітності, лактації і годуванні груддю, а також при ішемічній хворобі серця, облітеруючих судинних захворюваннях, гіпертензії, ін. Не слід застосовувати препарати алкалоїдів ріжків для запобігання приступам мігрені, оскільки за їх тривалого введення в організм підвищується ризик розвитку ерготамінових судинних захворювань і навіть ерготизму. Небезпечно комбінувати ці препарати з β -

адреноблокаторами через підвищений ризик розвитку вираженої периферичної вазоконстрикції. За застосування ерготаміну малеату з метою купірування приступу мігрені можливі побічні ефекти, деякі з яких важко відрізнити від ознак самої хвороби (нудота, блювання, запаморочення). Іноді під впливом цього препарату виникає парадоксальне посилення головних болів.

6. Агоністи 5-HT₁- рецепторів. Знеболювальну дію агоністів серотонінових рецепторів (суматриптан, наратриптан, золмітриптан) за мігренового болю пов'язують з їхньою здатністю усувати порушення кровопостачання мозку і пульсуючі скорочення судин мозку. Має суттєве значення також їхній вплив на зменшення навколосудинного набряку. Ці препарати показані насамперед тим пацієнтам, у яких неопіоїдні анальгетики при попередніх приступів мігрені виявилися малоефективними. Звичайно вони ефективні на висоті приступу мігрені. Препарати потрібно з обережністю призначати пацієнтам, які схильні до порушень коронарного кровообігу, наприклад, із наявністю в анамнезі вказівки на попередню стенокардію, перенесений інфаркт міокарда, гіпертензію, оскільки вони підвищують опір коронарних судин руху крові і навіть можуть викликати їхній спазм.

Суматриптан призначений для лікування пацієнтів при приступу мігрені і за кластерного головного болю (в останньому випадку – тільки у вигляді підшкірних ін'єкцій). Препарат після вживання всередину, введення під шкіру або інтраназально (спрей) досить швидко припиняє приступ головних болів, особливо якщо він уводиться при аури або на початковій стадії приступу. У початкових фазах приступу мігрені суматриптан дозою 50-100 мг (усередину) звичайно проявляє свою дію. Якщо ефект відсутній, повторну дозу вводити не слід і призначення препарату відміняється, однак тією ж дозою суматриптан може бути призначений пацієнту, якщо після первинної дози, яка виявилася ефективною, приступ мігрені відновлюється (максимальна добова доза суматриптану - 300 мг). Суматриптан можна вводити і підшкірно, до 12 мг за добу. Протипоказано одночасно застосовувати засоби цієї групи з ерготаміном, оскільки останній також має здатність викликати коронарну вазоконстрикцію

(якщо пацієнт уживав ерготамін, суматриптан може бути призначений йому не раніше, ніж через 24 години після останнього введення ерготаміну, а ерготамін може бути призначений не раніше, ніж через 6 годин після останнього введення суматриптану). У зв'язку з досить вираженою здатністю суматриптану викликати коронарний вазоспазм і стенокардію, його препарати внутрішньовенно не вводяться.

7. Блокатори гістамінових H₁-рецепторів. Гістамін відіграє дуже важливу роль у периферичних ноцицептивних механізмах при запальних і алергічних реакціях, зокрема, з ним пов'язане подразнення чутливих рецепторів шкіри, які беруть участь у формуванні таких відчуттів як свербіж, печіння і біль. Значення гістамінових нейронів ЦНС у процесах сприйняття і контролю болю неясні. В експериментах була показана наявність болезаспокійливих властивостей антигістамінових речовин, питання про переважну локалізацію їхньої дії – на периферії або в ЦНС – не вирішене. У клінічних умовах блокатори гістамінових H₁-рецепторів виявили достатню ефективність при болях помірної інтенсивності після хірургічних операцій, в онкологічній практиці, при поперекових болях. У цих ситуаціях частіше застосовують димедрол. Слід зазначити, що анальгетична активність характерна для всіх речовин цієї групи. Деяким препаратам цієї групи властивий також місцевоанестезуючий ефект (прометазин, димедрол). Поки недостатньо відомостей про анальгетичні властивості нових препаратів (2 і 3 покоління – гістамінолітиків). Відсутня інформація про кореляцію між вираженістю болезаспокійливих властивостей і спорідненістю до гістамінових рецепторів.

8. Міорелаксанти. Міорелаксуючим засобом центральної дії є мідокалм (толперизону гідрохлорид). За хімічною структурою мідокалм є похідним амінокетону, близьким до лідокаїну. Основна фармакологічна дія препарату (антиспастична) проявляється зниженням патологічного підвищеного спастичного тону без зниження тону і сили інших м'язів. Дія мідокалму в периферичних нервах, спинному мозку, ретикулярній формації полягає в перешкоді виникненню і проведенню потенціалу дії в "перестимульованих"

нейронах. Іншим ефектом мідокалму є посилення периферичного кровотоку, яке не залежить від міорелаксуючого ефекту. Це дозволяє призначати препарат при облітеруючих ангіопатіях. Використовується мідокалм в/в дозою 100 мг 1 раз за добу, в/м - 100 мг 2 рази за добу, перорально - дозою 50-150 мг 3 рази за добу. У фармакотерапії больових синдромів мідокалм ефективно комбінується з іншими препаратами (НПЗЗ, седативними, антиепілептичними, антигіпертензивними). Особливо ефективний мідокалм за поєднаного застосування з дональгіном.

Міорелаксантом центральної дії є сирдалуд (tizanidine). Він проявляє антиспастичну дію у хронічних спастичних станах спінального і церебрального походження. Препарат усуває гострі болючі м'язові спазми і клонічні судоми. Механізм дії сирдалуду, очевидно, пов'язаний зі зниженням викиду збуджувальних амінокислот з інтернейронів, що призводить до вибіркового пригнічення полісинаптичних механізмів спинного мозку, які відповідають за гіпертонус м'язів. Для усунення болючого м'язового спазму препарат призначається 2-4 мг 3 рази за добу. Для лікування спастичного м'язового болю застосовують також баклофен (при розсіяному склерозі, інших спінальних розладах центрального генезу).

9. Блокатори кальцієвих каналів. Іони кальцію беруть участь у процесах регуляції больової чутливості на різних етапах передачі ноцицептивних сигналів. На експериментальній моделі нейрогенного болю показано, що підвищення збудливості нейронів спинного мозку в результаті активації нейромедіаторної системи здуджувальних амінокислот залежить від посиленого входу іонів кальцію в клітини. При стимуляції опіїдних к-рецепторів ендogenousними лігандами або опіїдними анальгетиками блокуються кальцієві канали мембран і зменшується рух іонів кальцію в закінчення первинних аферентів у спинному мозку і відповідно - пригнічується виділення медіаторів. Аналогічний результат виявляється при відкритті калієвих каналів при збудження μ - і δ - рецепторів. Блокатори кальцієвих каналів L-типу верапаміл, німодипін проявляють анальгетичні властивості на ряді моделей

експериментального болю у тварин. В умовах клініки ці речовини виявилися ефективними в лікуванні нейропатичного болю. У теперешній час виявлена нова речовина, яка становить собою пептид (продукт життєдіяльності морського молюска *Conus Magnus*) , що є блокатором кальцієвих каналів N-типу та позначається шифром SNX-111. Канали N-типу виявлені в значній кількості в нейронах поверхневих шарів (пластини I і II) заднього рога спинного мозку, де закінчуються С- і А- δ-аферентні волокна, які передають ноцицептивні сигнали. SNX-111 має значно більшу анальгетичну ефективність, ніж блокатори каналів L-типу. За тривалого застосування SNX-111 не виявлено розвитку толерантності.

10. Кальцитонін. Кальцитонін-гіпокальціємічний гормон. Препарат гальмує природний процес кісткової резорбції. Використовують при болях, що з'являються внаслідок метастазів пухлин у кістки або остеопорозу. Виправдане застосування цього препарату при каузалгіях, фантомних і невралгічних болях. Загальноприйнятий метод застосування – інфузія.

Розділ 4. ФАРМАКОТЕРАПІЯ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

4.1. Сучасні підходи до комбінованого знеболювання

Успішне знеболювання в клініці передбачає вирішення комплексу основних завдань. У першу чергу це своєчасне знеболювання, що на практиці досягається в більшості випадків введенням наркотичних анальгетиків, ліквідують соматомоторні, симпатичні, вазомоторні та психосоматичні захисні рефлекси, внаслідок яких виникає гострий біль. При різко виражених болях або їхнього затяжного характеру початково спричинені вазоконстрикція, тахікардія, артеріальна гіпертензія й інші реакції стають непропорційними за тривалістю та інтенсивністю больового подразнення. У цьому випадку з'являється друга проблема – ліквідація або зменшення ускладнень. В ідеальному випадку водночас із цим вирішується третє основне завдання - ліквідація причин, які викликали біль. Сучасні наркотичні анальгетики за ізольованого введення не можуть повною мірою забезпечити блокаду емоційних, моторно-вегетативних і гуморальних компонентів больової реакції, що призводить до необхідності комбінованого впливу різними препаратами на компоненти больової реакції.

Гострий біль негайно (як тільки встановлена причина) купірується лікарськими засобами. Вибір анальгетика (або їхньої комбінації) опосередкований сукупністю факторів. Найчастіше, враховуючи обмеження процесу в часі, застосовують анальгетики нетривалої дії (парацетамол, ібупрофен, мефенамову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту). За сильної вираженості болю перевагу потрібно віддавати препаратам для парентерального застосування (ацелізін, кеторолак, кетопрофен, анальгін). Дози звичайно відповідають рекомендованим стандартам. Додатково використовують седативні, антидепресанти (фрамекс), міорелаксанти (мідокалм) або проти судомні (фінсепсин). Найбільш ефективним засобом для купірування вираженого гострого больового синдрому є морфін, який залишається провідним засобом, незважаючи на появу сучасних опіїдних анальгетиків. Морфін має також необхідну заспокійливу дію.

Фармакотерапія хронічного болю – більш складна проблема у зв'язку з

тим, що самі анальгетики часто не забезпечують достатнього ефекту. Тому особливо велике значення при хронічних болях мають допоміжні ЛЗ (антидепресанти, протисудомні ЛЗ), а також методи нелікарської корекції. Високоєфективні при хронічних болях опіоїди (морфін, петідин) змінюють настрої хворих і при тривалому застосуванні можуть викликати пристрасть і лікарську залежність. У зв'язку з цим потрібно уникати тривалого використання таких препаратів за винятком термінальних станів. Нерідко використовуються опіоїди з менш вираженими анальгезуючими ефектами - такі як кодеїн, декстропропоксифен, які меншою мірою здатні викликати пристрасть і лікарську залежність.

При недостатній анальгезії у хворого розвиваються тривалі афективні стани, які можуть мати серйозні наслідки і тому вимагають фармакологічної корекції. При тривожних станах рекомендуються транквілізуючі препарати зі снодійним ефектом, наприклад, бензодіазепіни. На жаль, вони можуть провокувати розвиток депресії, доцільно в таких випадках застосовувати антидепресанти. Збільшення доз анальгетиків у той же самий час не рекомендується (незалежно від генезу больового синдрому: нейрогенний, психогенний та ін.).

Комбінованим знеболюванням називається таке знеболювання, для досягнення якого одночасно використовуються декілька препаратів з анальгетичними властивостями (анестетики, наркотичні анальгетики, релаксанти, нейролептики, ін.). Сучасні підходи до лікування больових синдромів повинні бути строго диференційованими і мати такі особливості:

1) фармакотерапія больового синдрому як відображення патологічних змін у макроорганізмі повинна насамперед ураховувати етіотропну і патогенетичну терапію основного захворювання.

2) у кожному конкретному випадку фармакотерапії потрібний диференційований вибір того або іншого препарату, а за необхідності – поєднання його і допоміжних засобів.

3) При наявності гострого нетривалого болю його своєчасне купірування

анальгетиками часто не передбачає використання препаратів, що впливають на емоційні та вегетативні компоненти.

4) у разі хронізації болю необхідно додатково застосовувати засоби, що впливають на всі ланки больової реакції, особливо препарати, які корегують її емоційні та вегетативні компоненти.

5) у разі розвитку "больової агресії" у стані непритомності (операції) найбільш оптимальним є поєднання анальгетиків і препаратів, які спричиняють нейровегетативну блокаду, а також засобів, що зменшують або блокують побічні ефекти наркотичних анальгетиків.

Поєднання різних препаратів дозволяє одержати необхідні в клінічній ситуації властивості: ефект посилення дії кожної сполуки окремо, потенціювання знеболювання в цілому та ін. Комбінація анестетиків та інших лікарських речовин (міорелаксантів) дозволяє викликати швидку індукцію, анальгезію, арефлексію. Вибіркова дія різних компонентів анестезії дозволяє усунути побічні ефекти анестетиків щодо системи дихання, кровообігу й ін. Використання м'язових релаксантів дозволяє здійснити поверхневий наркоз, що запобігає виникненню шоків реакцій при травматичних операціях, створює сприятливі умови для хірургічних втручань, особливо при порожнинних операціях.

Варіанти комбінованого знеболювання:

- 1) барбітурати, закис азоту + дитилін (для короткочасних малотравматичних операцій у літніх і ослаблених хворих);
- 2) барбітурати, закис азоту, фторотан + α -тубокурарин;
- 3) барбітурати, закис азоту, ефір + α -тубокурарин; дихальний контур – напівзакритий, якщо у хворого наявні виражені порушення з боку серцево-судинної системи і печінки. Для нетривалих операцій можна використовувати трилен;
- 4) барбітурати, закис азоту, трилен + сукцинілхолін; дихальний контур – напіввідкритий, без абсорбера, тому що трилен, реагуючи з натронним вапном, утворює фосген;

- 5) барбітурати, закис азоту, пентран + тубакурарин. Пентрану властива виражена наркотична дія з чітким анальгетичним компонентом і широкий терапевтичний діапазон. Дихальний контур – напівзакритий. За використання пентрану (метоксифлурану) спостерігається тривалий вторинний сон із вираженою анальгезією;
- 6) предіон (віадрил), закис азоту + сукцинілхолін.

Найчастіше в комбінованому знеболюванні поєднуються наркотичні анальгетики, нейролептики і транквілізатори. Зазначені групи препаратів діють заспокійливо, усувають емоційне напруження, що сприяє активації симпатико-адреналової і кінінової систем. Слід зазначити, що нейролептики і транквілізатори більшою мірою впливають на емоційний і вегетативний компоненти больової реакції в ситуаціях очікування болю. Нейролептики також блокують еметичну дію наркотичних анальгетиків. Їхні адреноблокуючі властивості викликають розширення периферичних резистивних судин, що сприяє зменшенню постнавантаження на міокард. Застосування препаратів цих груп також обумовлене тим, що їхні ефекти проявляються повною мірою після однократної дози. Навпаки, рідше в поєднанні з наркотичними анальгетиками застосовують психостимулятори, що пов'язано з небезпекою потенціювання адренергічних механізмів, особливо в момент емоційно-больового стресу.

Нейролептанальгезія. Сутність методу ґрунтується на тому, що нейролептик і анальгетик мають селективний вплив на анатомічні утворення центральної нервової системи (зоровий бугор, підбугорну ділянку, ретикулярну формацію і гамма-нейрони) і спричиняють утрату больової чутливості, стан психічної індиферентності і рухового спокою без настання наркотичного сну. Для НЛА використовуються дроперидол і фентаніл, а для премедикації застосовується таламонал (1мл таламоналу містить 2,5 мг дроперидолу і 0,05 мг фентанілу) й атропін. Вступний наркоз проводиться закисом азоту з киснем, після пункції і катетеризації вени повільно вводиться дроперидол. Стан, який викликає дроперидол, називається "мінералізацією" або "скам'янінням", він характеризується сонливістю і повною емоційною відчуженістю, байдужістю.

Фентаніл пригнічує дихання аж до його зупинки на тлі судомної ригідності, тому безпечніше НЛА здійснювати на фоні штучного дихання з використанням дитиліну, сукцинілхоліну, листенону та ін. Для пролонгації анестезії застосовують закис азоту з киснем.

Показаннями до проведення НЛА є тривалі травматичні і хірургічні втручання у хворих із високим ступенем операційного ризику; терапія набряку легень і кардіогенного шоку; діагностичні дослідження серця й операції на ньому.

Переваги НЛА – добра керованість, широкий терапевтичний діапазон, мінімальна токсичність, чіткий нейровегетативний захист організму, стабільність гемодинаміки під час операцій, створення психічного і рухового спокою, добрий синергізм з анестетиками, м'язовими релаксантами, протишокова, протиблювальна дія, ретроградна амнезія.

До недоліків НЛА належать: пригнічення дихання, наявність фази нестабільної гемодинаміки, ригідність м'язів грудної клітки і випадки екстрапірамідних порушень.

Протипоказання до застосування методу такі: гіповолемія, повна поперечна блокада серця, функціональні порушення з боку екстрапірамідної системи, депресивні психози, хронічний алкоголізм і наркоманія, відсутність апаратури для штучної вентиляції легень в амбулаторній практиці.

Атаральгезія, або транквіланальгезія – комбіноване використання транквілізаторів (анксіолітиків) і анальгетиків. Серед транквілізаторів найчастіше використовуються діазепам (сибазон, валіум), анальгетиків – фентаніл, дипідолор та ін. Клініка атаральгезії багато чим нагадує клініку НЛА, однак, відрізняється меншими порушеннями дихання і гемодинаміки при початкового наркозу. У свою чергу НЛА краще забезпечує нейровегетативний захист і стабільність гемодинаміки при операції. Початковий наркоз здійснюють закисом азоту з O₂ (29:1, 3:1), транквілізатор уводиться в/в дозою 0,1- 0,2 мг/кг. Підтримується наркоз закисом азоту з киснем і одним з анальгетиків. Повторне введення транквілізатора застосовують тільки за

тривалих втручань (понад 2 годин). Пробудження настає швидко, без вираженої сонливості і яких-небудь неприємних спогадів.

Інтеракція в процесі знеболювання. У післяопераційному періоді за прояви болів у рані здійснюється своєчасне (5-30 хв від моменту появи) введення наркотичного анальгетика. Незначної тривалості післяопераційний біль не встигає запустити патофізіологічні механізми зі зривом компенсаторних можливостей. У цьому випадку корекція гемодинамічних змін буде насамперед залежати від виразності анальгетичного компонента дії застосування препаратів.

Антидепренальгезія – метод застосування антидепресантів у комплексі з наркотичними анальгетиками для післяопераційного знеболювання. Відомі експериментальні дані про потенціюючий ефект, що виникає внаслідок взаємодії промедолу із седуксеном або антидепресантами, в хірургічній клініці у хворих після оперативних втручань на верхньому відділі черевної порожнини (гастректомія, резекція шлунка, холецистектомія). Дослідження показали, що введення в першу ін'єкцію промедолу та амітриптиліну (іміпраміну) дозволяє скоротити сумарну дозу анальгетика за 2 доби післяопераційного періоду в 1,5 раза. Тривалість знеболювання між 1 і 2 ін'єкцією анальгетика за використання трициклічних антидепресантів складає 9-12 годин, тоді як у разі застосування седуксену дозу промедолу не зменшували за 2 доби спостереження і достовірного збільшення тривалості анальгезії в порівнянні з використанням тільки промедолу не спостерігали.

Для порівняння ефективності та безпечності комбінованого знеболювання у хворих на гострий інфаркт міокарда з затяжним (понад 3 години) вираженим больовим синдромом використовували методи НЛА та антидепренальгезії. Болі такого типу часто супроводжуються психічними порушеннями (страх смерті, депресія або ж, навпаки, психомоторне збудження), при яких ефективні антидепресанти. Всі ці явища виникають внаслідок зниженої скоротливої здатності міокарда. Уводячи будь-які медикаменти в терапії подібних станів, лікареві доводиться вирішувати

проблему не тільки "не нашкодь", але і "допоможи" хворому. При антидепренальгезії трохи меншою є витрата фентанілу, ніж при НЛА. Повторно больовий синдром виник при першому методі в 29% , а при другому – в 35% хворих. При в/м введенні тривалість знеболювального ефекту антидепренальгезії склала 5-6 годин. У разі знеболювання тривалого вираженого больового синдрому у хворих на інфаркт міокарда фентанілом та іміпраміном та у випадку успішного знеболювання на догоспітальному етапі дроперидолом і фентанілом виявляються розбіжності в кардіогемодинамічних показниках, а саме значна позитивна динаміка у разі застосування цих препаратів у поєднанні з іміпраміном. Введення антидепресанту викликає, крім потенціювання, анальгетичної дії фентанілу і незначний β -адреностимулюючий вплив, що посилює скорочувальну здатність міокарда, зменшує небезпеку набряку легень і периферичний судинний опір. З усіх застосованих засобів найбільш ефективним виявився іміпрамін, що насамперед, імовірно, пов'язано з його здатністю підсилювати функцію ендогенної протибольової системи. Знеболювання при інфаркті міокарда сумішами з перевагою дроперидолу (так звана НЛА-II з переважною нейролепсією) збільшує зону ішемії і погіршує прогноз захворювання. Введення сумішей із перевагою фентанілу не викликало негативного ефекту внаслідок того, що фентаніл має кардіопротекторні властивості, знижуючи енергетичні потреби ушкодженого міокарду. Трициклічні антидепресанти високоефективні для післяопераційного знеболювання і купірування виражених затяжних болів при гострому інфаркті міокарда.

Перспективи комбінованого знеболювання

Останнім часом розроблені нові методи комбінованого знеболювання. Знайшли застосування методи анальгезії і наркозу з використанням кетаміну і пропанідиду, з оригінальними премедикаціями і способом введення кетаміну в шийку матки дозою 1,2 мкг/кг, які дозволяють здійснювати анестезію у хворих із високим анестезіологічним ризиком при значному скороченні витрат препаратів, збереженні стабільного рівня катехоламінів, АКТГ, пролактину,

кортизону, кислотно-лужного стану. При цьому кетаміновий наркоз у корі мозку врівноважує антагоністичні нуклеозиди уридин/тимідин у бік тимідину. Було показано клінічно, що введення в премедикацію утеплексом (уридину) дозою 10 мг перед клофелін-кетаміновим наркозом потенціює рівень знеболювання, тривалість медикаментозного сну й усуває виражені психотичні ефекти кетаміну, істотно перевищуючи в цьому діазепам.

4.2. Немедикаментозні методи купірування больового синдрому

Успішне вивчення нейрофізіологічних аспектів болю було основою для розробки немедикаментозних методів купірування больового синдрому:

1. **Метод трансдермальної електростимуляції**, ґрунтується на вченні Мельзака Р. і Уолла П.Д. про "ворота болю", відповідно до якого збільшення потоку нервових імпульсів по товстих мієлінізованих волокнах сприяє "закриттю входних воріт болю" на рівні задніх рогів спинного мозку. Стимуляція ураженої ділянки певними параметрами струму викликає зменшення відчуття болю. Існують портативні електростимулятори (у вигляді пояса, ін.), якими хворі користуються поза стаціонаром. Метод трансдермальної електростимуляції особливо ефективний при гострих постравматичних і післяопераційних локальних болях, а також при мігрені, артритах, невралгії і невритах різної локалізації.

2. До немедикаментозних способів лікування больового синдрому належить **голковколювання, або акупунктура**. Цей давній метод лікування, відомий у Китаї вже близько 5000 років, широко застосовується в різних галузях медицини. Сутність голковколювання (голкотерапії) полягає в тому, що в строго визначені точки тіла (шкірні покриви обличчя, тулуба, кінцівки) вводяться спеціальні тонкі голки на визначену глибину й залишаються там на деякий час. Голки для акупунктури виготовлені з особливих сортів нержавіючої сталі або сплавів срібла, золота. Уже на початку XI в. у Китаї був виданий "Атлас точок", яких тоді було відомо понад 600. У теперешній час налічується близько 700 таких біологічно активних точок, у яких виявляються особливі

електричні властивості шкіри (низький електрошкірний опір і високий електричний потенціал). На цій підставі створений спеціальний електронний прилад для пошуку біологічно активних точок. У 1976 р. у Москві організований Центральний науково-дослідний інститут рефлексотерапії, який став Всесоюзним науково-методичним центром із голковколювання.

3. Різновидом акупунктури є **аурикулопунктура** (введення голок у біологічно активні точки вушної раковини), **електропунктура** (вплив на біологічно активні точки визначеними параметрами електричного струму), **електроакупунктура** (через уведені голки пропускається електричний струм дуже малої сили). Метод голковколювання часто застосовується для лікування больових синдромів поперекової локалізації, зокрема і при дискогенних попереково-крижових радикулітах. Необхідно пам'ятати, що голкотерапія протипоказана в другій половині вагітності, при гострих інфекційних захворюваннях і злоякісних новоутворах, гострому психічному збудженні, у стані після перенесеного інфаркту міокарда, в алкогольному сп'янінні.

Знаходять застосування і такі методи лікування болю як психологічна корекція, **аутотренінг**, прогресивна м'язова релаксація, дихальний релаксаційний тренінг, метод біологічного зворотного зв'язку, фототерапія, медитативні методики.

4.3. Патогенез і фармакотерапія травматичного шоку

Проблема шоку вивчається та обговорюється фізіологами і клініцистами вже понад 200 років. Відомі більше 100 різних визначень поняття «шок» та понад 50 факторів, що виділялися різними авторами як провідна причина розвитку шоку. Шок – це загальна реакція організму на надто сильну ушкоджувальну дію. З цих позицій шок може бути визначений як тяжкий стан, що гостро розвивається в результаті надмірного впливу, загрозливий для життя, характеризується прогресуючими порушеннями діяльності всіх систем життєзабезпечення організму і потребує екстреної допомоги. Усі види шоку об'єднуються однією спільною ознакою – тяжкими порушеннями кровообігу і

як наслідок цього – порушеннями гомеостазу.

Травматичний шок – це швидко прогресуючий і загрозливий для життя стан, що настає в результаті впливу на організм тяжкої механічної травми. Головними факторами, що визначають тяжкість стану організму на початковому етапі шоку, є втрата крові та біль. Водночас уже на ранньому етапі можуть виникати тяжкі порушення дихання. Далі до них приєднуються порушення метаболізму та ендогенна інтоксикація, обумовлені усмоктуванням продуктів розпаду зруйнованих тканин.

Загальна схема порушень кровообігу за тяжкої травми і шоку подана на малюнку 4.

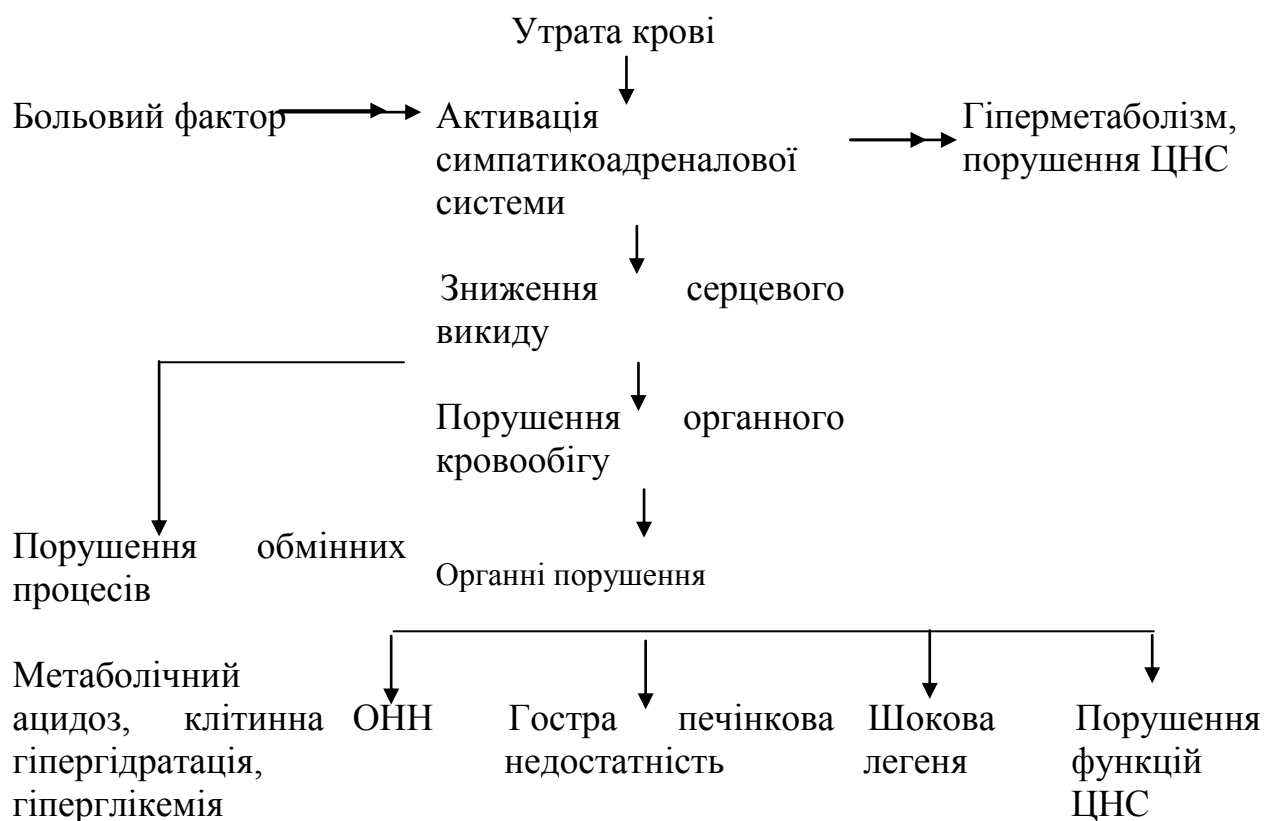


Рис. 4. Загальна схема порушень кровообігу і їхніх наслідків при травмі і шоку

Тяжкі розлади легеневого газообміну розвиваються як наслідок порушення центральної регуляції дихання – при черепно-мозковій травмі, ізольованій або при поєднанні з травмою опорно-рухового апарату або внутрішніх органів. На більш пізньому етапі дихальна недостатність може бути обумовлена первинним порушенням негазообмінних функцій легень – розвитком так званої шокової

легені. Дихальна недостатність при шоку може також спричинятися різними комбінаціями зазначених причин. У цьому випадку вона має більш тяжкий перебіг.

Істотну роль у розвитку шоку і формуванні тяжкості стану хворого відіграють порушення обмінних процесів у відповідь на гіпоксію і гіперкатехоленемію, метаболічний ацидоз, підвищення проникності біологічних бар'єрів, вихід із клітин біологічно активних речовин і т.д. Однак основою всіх цих порушень є зниження об'єму циркулюючої крові, і чим раніш у ході надання допомоги буде здійснюватися поповнення дефіциту об'єму циркулюючої крові, тим менш вираженими будуть ці порушення і тим легше вони будуть усунуті.

Перебіг травматичного шоку з минулого століття розділяється на 2 фази, що були названі еректильною і торпідною, класичний опис цих фаз належить М. І. Пирогову.

Стадії травматичного шоку

- 1) **Еректильна** – супроводжується різким підвищенням артеріального тиску, збудженням, блідістю шкірних покривів, частим пульсом (рідко сповільненим), некритичним ставленням до оточення і свого стану. Тривалість – від декількох секунд до декількох хвилин.
- 2) **Торпідна** – виявляється підвищення температури тіла, холодний піт, низький артеріальний тиск (до 60-40 мм рт.ст.), пригнічення діяльності серцево-судинної системи ("ниткоподібний" пульс), пригнічення подиху, зниження всіх видів обміну (метаболічний ацидоз), згущення крові, кисневе голодування тканин. На питання хворий не відповідає, зіниці розширені. Стадія може бути оборотною або тривати до летального кінця. Фізіологічна суть торпідної стадії полягає у позамежному гальмуванні в головному мозку, що охороняє клітини мозку від руйнування.

М.І. Пирогов так охарактеризував еректильну фазу: «Якщо сильний зойк і стогони чуються від пораненого, у якого риси змінилися, обличчя зробилося судорожно скривленим, блідим, посинілим і розпухлим від крику, якщо в нього

пульс напружений і швидкий, дихання коротке і часте, то яке б не було його ушкодження, потрібно поспішати за допомогою».

Торпідна фаза, за М.І. Пироговим, характеризується тим, що «з відірваною ногою або рукою лежить такий тяжко поранений на перев'язувальному пункті нерухомо, він не кричить і не волає, не скаржиться, не бере ні в чому участі і нічого не вимагає. Тіло холодне, обличчя бліде, як у трупа, погляд нерухомий і звернений вдалину, пульс — як нитка, ледь помітна під пальцями і з частими перервами. На питання тяжко поранений зовсім не відповідає або тільки про себе ледве чутним шепотом, дихання теж ледь примітне. Рана і шкіра майже зовсім нечутливі, але якщо хворий нерв, що висить із рани, буде чим-небудь подразнений, то поранений одним легким скороченням мускулів виявляє ознаки відчуття. Іноді цей стан минає через кілька годин від застосування збудливих засобів, іноді він триває до самої смерті».

Еректальна фаза характеризується вираженням психомоторним збудженням хворого на фоні централізації кровообігу. Поведінка хворих може бути неадекватною, вони метаються, кричать, здійснюють безладні рухи, чинять опір обстеженню і лікуванню. Вступити в контакт із ними часом буває вкрай нелегко. Артеріальний тиск при цьому може бути нормальним або близьким до нормального, однак тканинний кровообіг уже порушений. Можуть бути різні порушення дихання, характер яких визначається характером травми.

Торпідна фаза шоку більшістю дослідників підрозділяється на 3 ступені тяжкості, які характеризуються комплексом клінічних проявів, головними з яких, принаймні на догоспітальному етапі, є рівень артеріального тиску й об'єм крововтрати. Однак оцінювати ці показники необхідно зважаючи на те, що рівень артеріального тиску не завжди відповідає тяжкості стану хворого і не завжди відображує величину крововтрати, оскільки за збереженої реактивності хворого і в торпідній фазі шоку може мати місце централізація кровообігу; артеріальний тиск при цьому не буде відповідати величині крововтрати і тяжкості стану хворого.

Шок I ступеня (легкий шок) характеризується артеріальним тиском у

межах, що дорівнюють 100/60 мм рт. ст. і частотою пульсу 90—100 уд/хв, який може бути задовільного наповнення. Звичайно потерпілий трохи загальмований, однак легко вступає в контакт, реагує на біль; шкіра і видимі слизові оболонки частіше бліді, іноді мають і нормальний колір. Дихання прискорене, але за відсутності супутнього блювання та аспірації блювотних мас дихальної недостатності немає. Шок I ступеня виникає на фоні закритого перелому стегна, поєднаного перелому стегна і гомілки, нетяжкого перелому кісток таза та інших аналогічних скелетних травм.

При шоку II ступеня (шок середньої тяжкості) артеріальний тиск знижується до 75—80 мм рт. ст., а частота пульсу зростає до 110—120 уд/хв.. При цьому спостерігається виражена блідість шкіри, ціаноз, адинамія, загальмованість. Така тяжкість шоку виникає при численних переломах довгих трубчастих кісток, ребер, тяжких переломах кісток таза і т.д.

III ступінь шоку (тяжкий шок) супроводжується зниженням артеріального тиску до 60 мм рт. ст., і нижче, частота серцевих скорочень зростає до 130—140 уд/хв. Тони серця стають дуже глухими. Хворий глибоко загальмований, байдужий до оточення, шкіра бліда, з вираженим ціанозом і землистим відтінком. Шок III ступеня супроводжує множинну поєднану або комбіновану травму: ушкодження скелета, великих м'язових масивів і внутрішніх органів грудей, живота, черепа, опіки;

Лікування, а точніше сказати, інтенсивна терапія хворих із шоком на догоспітальному етапі залежить від характеру травми, тяжкості шоку та від тих умов, у яких надається допомога. При легкому ступені шоку на догоспітальному етапі досить застосування заходів, які забезпечують зупинку кровотечі і переривання шокогенної больової імпульсації. При тяжкому шоку інтенсивна терапія полягає у компенсації крововтрати, корекції метаболічних розладів, а за необхідності — і в корекції дихальних порушень.

Значною мірою тяжкість стану хворого залежить від гіперкатехоламінемії — вміст адреналіну в крові на початку розвитку шоку може збільшуватися в 30, а норадреналіну — в 10 разів. Отже, гіперкатехоламінемію, здавалося б,

необхідно усувати. Однак потрібно пам'ятати про те, що гіперкатехоламіємія — це результат гіповолеїї і болю, а отже, лікування хворого в стані шоку має спрямовуватися насамперед на усунення дії на організм саме цих факторів. Воно має нормалізувати ОЦК, поліпшити реологічні властивості крові і зменшити вплив больового фактора.

Знеболювання — це невід'ємний компонент лікування хворих із травмою і шоком на догоспітальному етапі. Потерпілому з тяжкою травмою і шоком необхідне проведення знеболювання на всіх етапах евакуації: на місці події, у процесі перенесення в транспорт, а також при транспортуванні в стаціонар.

Доцільно починати купірування больового синдрому вже на місці події. У разі витягання потерпілого з ушкодженого транспорту або з-під обвалів показання до проведення знеболювання абсолютні. Питання вибору методів знеболювання в цій ситуації надзвичайно складне і досі не вирішене остаточно. Найбільш прийнятним методом є аутоанальгезія триленом. На цьому етапі також доцільно використовувати анестезію кеталаром (кетаміном).

Характер лікування больового синдрому залежить від профілю бригади швидкої допомоги. Лінійна бригада використовує наркотичні анальгетики (морфін, промедол) або близькі до них за властивостями препарати (бупренорфін, трамадол) і різні варіанти провідникової анестезії. Для підсилення знеболювального ефекту місцевої анестезії може бути застосована комбінація цього методу із седативними засобами (тіопентал, діазепам, лоразепам). При оснащенні відповідною апаратурою можливе застосування анальгезії закисом азоту або триленом. Бригада інтенсивної терапії може використовувати у своїй практиці атаральгезію, анальгезію триленом і закисом азоту. Крім того, використовують різні види провідникової анестезії з застосуванням таких препаратів як лідокаїн, бупівакаїн. Реанімаційно-хірургічна бригада може використовувати різні варіанти місцевої, а також загальної анестезії. Перевагу слід віддати внутрішньовенній анестезії кеталаром або атаральгезії.

При тяжкому шоку з вираженими порушеннями кровообігу тактика

лікування складається з таких заходів:

- 1) при необхідності — серцева і дихальна реанімація;
- 2) доступ до вен; компенсація крововтрати (оцінка потреби хворого в рідині наведена в таблиці 34);
- 3) адекватне знеболювання;
- 4) іммобілізація;
- 5) транспортування в машину швидкої допомоги;
- 6) продовження застосування лікувальних заходів при руху машини;
- 7) госпіталізація в протишоковий центр або відділення реанімації багатопрофільної лікарні.

Таблиця 34

Оцінка потреби в рідині при шоккових станах

Показник	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Втрата крові (мл)	< 750	750 – 1500	1500 – 2000	≥ 2000
Втрата крові (% від об'єму крові)	≤ 15 %	15-30 %	30-40 %	40 %
Пульс	<100	>100	>120	≥ 140
Тиск крові	Нормальний	Нормальний	Знижений	Знижений
Пульсовий тиск	Нормальний Або підвищений	Знижений	Знижений	Знижений
Частота дихання (подихів/хв)	14-20	20-30	30-40	> 35
Кількість сечі (мл/год.)	≥ 30	20-30	5-15	Виражена олігурія
Психічний статус	Незначне занепокоєння	Помірне занепокоєння	Занепокоєння або сплутаність	Сплутаність свідомості
Заповнення рідини ("правило 3:1")	Кристаліод	Кристаліод	Кристаліод і кров	Кристаліод і кров

*Результати в таблиці показані зі змінами за виданням Комітету з травми "Керівництво для студентів з підтримки життя при травмах" (Чикаго: Американський коледж хірургів, 1989). Правила компенсації дефіциту крові різними типами розчинів відображені в таблиці 35.

“Правило 3:1” виведене з емпіричних спостережень: більшість пацієнтів при геморагічному шоці потребують не менше ніж 300 мл р-ну електролітів на кожні 100 мл втраченої крові.

Таблиця 35

Принципи компенсації об'єму циркулюючої крові

(Сусла Г.М. и соавт., 1999)

Рідина	Дозування	Особливі вказівки
0,9 % Na Cl	>500 мл [*]	За інтенсивного введення NaCl може виникнути вторинний метаболічний гіперхлоричний ацидоз
Розчин Рінгера з лактатом	≥ 500 мл [*]	Збалансований електролітний склад (мекв/л): 110 Na ⁺ , 4 ДО ⁺ , 3 Ca ²⁺ , 110 Cl ⁻ 28 лактату. Не поєднувати з препаратами крові
5 % розчин альбуміну	Кожні 100 мл містять 25 г альбуміну	Кожні 250 мл містять 12,5г альбуміну
25 % розчин альбуміну	Кожні 250 мл містять 12,5 г альбуміну	Кожні 100 мл містять 25г альбуміну

* Більшість кристалоїдів уводять дозами, кратними 500 мл, якнайшвидше (тобто за 10-15 хв) для збільшення тиску або перфузії крові. Якщо введенням початкової дози не вдалося підвищити тиск, процедуру повторюють до стабілізації гемодинаміки або вводять вазопресорні засоби.

4.4. Фармакотерапія головного болю

Головний біль – одна з найчастіших причин звертання хворого до лікаря. Слід зазначити, що більшість хворих намагається самостійно зняти головний біль, тобто займається самолікуванням, при цьому досить часто спостерігаються ускладнення фармакотерапії, що іноді призводить до трагічних наслідків (зокрема, до розвитку хронічного анальгетикіндукованого болю). В

таблиці 36 показані різноманітного генезу види головних болів і можливості їх фармакологічного купірування.

Таблиця 36

Види головного болю і його фармакокорекція

Види головного болю	Принципи усунення
Біль абuzусний (анальгетик-індукований) – період скасування препаратів (за Н. Diener, 1993)	1.Протиблювотні засоби (парентерально) – метоклопрамід 10 мг внутрішньовенно 2.Регідратація (з метою запобігання ексікозу, спричиненого діареєю) 3.Купірування приступів головного болю: напроксен - 500 мг кожні 8 годин; кислота ацетилсаліцилова - 100-500мг в/в (у країнах, де аспірин використовується у вигляді розчинів); дигідроерготамін - 1-2 мг кожні 8 год (якщо ці препарати не були причиною абuzусного головного болю у даного хворого) 4. Транквілізатори – у разі вираженої тривожності
Біль вазомоторного генезу	Купірування приступу: парацетамол, аспірин, метамізол із кофеїном або пенталгін, піркофен, тонопан. У тяжких випадках рекомендується беналгін, спазмовералгін [®] нео, кеторол, аспізол. Призначають також суматриптан (антимігрен)
Біль при вегетативно-судинній дистонії з цефалгією	1. Рекомендується мікстура такого складу: барбітал-натрію 1 г, анальгін 2 г, адонізид 4 мл, бромід натрію 5 г, дистильована вода до 200 мл (Є.Н.Панченко і співавт., 1982) 2.Ефективні сполучення анальгетиків з кофеїном і барбітуратами 3.Баралгетас 5 мл вводять в/м або в/в (дуже повільно). Через 5-6 годин ін'єкцію можна повторити
Головний біль при відвиканні від наркотичних анальгетиків	Напроксен Доксепін або тіоридазин Метоклопрамід (при нудоті та блюванні)
Біль при гострій гіпертонічній енцефалопатії, транзиторних ішемічних атаках, хронічній дисциркуляторній енцефалопатії	Лікування збігається з патогенетичним лікуванням основного захворювання, спрямованим на усунення артеріальної гіпертензії, набряку мозку, внутрішньочерепної гіпертензії, гіперкоагуляції, підвищеної в'язкості крові та інших факторів

Біль, обумовлений гіпертонусом артерій	Препаратами вибору можуть бути: папаверину гідрохлорид, но-шпа (дротаверин), новіган, ксантинолу-нікотинат, дипіридамола (курантил), нікотинова кислота, фенігідин (ніфедипін)
Головний біль при гіпертонічному кризі	Антигіпертензивні препарати залежно від типу кризу: 1. В/в струминно – дибазол (6-10 мл 0,5 % р-ну або 3-5 мл 1 % р-ну) 2. Індерал (пропранолол) (в/в 5 мг у 10-15 мл ізотонічного р-ну хлориду натрію) 3. В/в дроперидол (1-3 мл 0,25 % р-ну) 4. В/в клофелін (гемітон) (0,05-0,15 мг)
Головний біль при голодуванні	Припинення голодування. Симптоматичне лікування
Головний біль при гіпотонії	Кофеїн (2 мл 20 % р-ну), ефедрин (1 мл 5 % р-ну), кавінтон (10 мг в/в крапельно)
Головний біль при депресії, конверсії, іпохондрії (частіше виникає в осіб 30-50-літнього віку)	Лікування здійснює психотерапевт: 1. Антидепресанти (амітриптилін, фрамекс, лудіоміл) 2. Комбінації антидепресивних препаратів із слабкими транквілізаторами – сонапакс (мелерил) 3. Психотерапія 4. Загальні лікувальні заходи (водяні процедури, заняття спортом, ін.)
Головний біль у гострому періоді ішемічного інсульту	Стероїдна терапія або ненаркотичні анальгетики, які мають дегідратійну дію, пригнічують агрегацію, розглядаються одночасно і як препарати анальгетичної дії (В.Н.Шток, 1987): 1. Гідрокортизон по 0,05-0,1 г в/в крапельно або струминно в 50-100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1-2 рази за день протягом 3-5 перших днів 2. Ацетилсаліцилова кислота дозою 1 мг/кг маси тіла за день упродовж гострого періоду інсульту та в наступний період 3. Патогенетична терапія: кавінтон 10-60 мг/кг в/в крапельно на 1000 мл ізотонічного розчину в гострому періоді інсульту, потім перорально 5-10 мг 3 рази за добу терміном до трьох місяців
Головний біль при напруженні м'язів голови	1. Ненаркотичні анальгетики 2. Спазмолітики (но-шпа, новіган) 3. Місцеві анестетики (інфільтрація в місце, яке є джерелом болю) 4. Міорелаксанти (мідокалм) 5. Антидепресанти (фрамекс)

Головний біль при невралгії (гострий приступ)	1. Анальгетики, у т.ч. морфін 2. Нейролептики (левомепромазин, хлорпромазин) 3. Протиепілептичні препарати: тегретол (фінлепсин) 800-1200 мг/добу 4. Антидепресанти (фрамекс, лудиоміл, триптизол) 5. Вітамін В₁₂ (при герпетичній невралгії)
Головний біль при отруєнні чадним газом	Інгаляція киснем, стиснення яремних вен
Головний біль пароксизмальний (кластерний) - атака	Золмітриптан (зоміг) перорально 2,5 мг. При необхідності повторити вживання препарату через 30 хвилин. Атаку можна припинити в/в крапельним введенням натрію оксibuтирату 40-50 мг/кг
Головний біль періодичний пароксизмальний	Індометацин, за недостатньої ефективності - преднізолон 60 мг/добу протягом декількох днів. За відсутності ефекту - верапаміл пролонгованої дії (90-360 мг), препарати літію
Головний біль у постконвульсійних станах	Показаний сон, після якого біль як правило зникає
Головний біль при похмільному синдромі	Застосовують сучасні комбіновані препарати (Алка-Зельцер, ін.) Парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, вазоконстриктори За необхідності - корекція психічних порушень
Головний біль різного генезу (інтенсивний)	Солпадеїн – 1-2 швидкорозчинні таблетки
Мігрень	Для лікування приступів мігрені: 1. Ерготаміну тартрат 2 мг щогодини (per os, сублінгвально, в/в, в/м) або дигідроерготамін добовою дозою – 10 мг 2. Анальгетики – парацетамол, ібупрофен, кетопрофен, новіган, спазмовералгін[®] нео, солпадеїн, стадол (буторфанол) - у вигляді назального спрею 3. Агоністи 5НТ₁-рецепторів: суматриптан (імігран) 4. Судинорозширювальні засоби: амінофілін, нітрогліцерин, ін. 5. Превентивна терапія: антисеротонінові препарати: метисегрид (дезерил) – добовою дозою 4-10 мг/день, ципрогептадин (перитол) – добовою дозою 8 мг, пізотифен - добовою дозою 4 мг

Атака мігрені	Комплексне лікування, що передбачає фармакологічне купірування приступу і профілактичне лікування: 1. Аспірин 650-1300 мг, парацетамол 650-1300 мг, напроксен 500-100 мг, новіган (1-2 табл.), ібупрофен 1200-1800 мг, спазмовералгін[®] нео (1-2 табл.), аспізол 5 мл. в/в, кетонал 100 мл в/м 2. Суматриптан (антимігрен) 100 мг 3. Тонопан (містить 2 мг дигідроерготаміну, 120 мг кофеїну) у свічках
Профілактика мігрені	1. Аспірин 1000 мг за добу протягом 1 міс 2. Німотоп 90 мг за добу протягом 1 міс 3. Пікамілон (нікотинат ГАМК) 200 мг за добу 1-1,5 міс. Психотропні (фрамекс, амітриптилін, клоназепам, антелепсин) залежно від характеру емоційно-особистісних змін

4.5. Фармакотерапія кардіалгій

Кардіалгіями прийнято називати болі в ділянці серця колючого, ниючого, іноді пекучого характеру, що можуть тривати від декількох секунд до декількох годин і звичайно не мають чіткого зв'язку з фізичним навантаженням (іноді навіть зменшуються при руху або при зміні положення тіла) і не купіруються після вживання нітрогліцерину або ніфедипіну протягом 5хв. Їхні причини і патогенез різноманітні. До появи кардіалгії можуть призводити різні захворювання серцево-судинної системи:

- атипова стенокардія при ІХС;
- гострий міоперикардит;
- гіпертрофічна кардіоміопатія;
- пролапс мітрального та аортального клапанів, зокрема при синдромах Марфана, Елерса – Данло й ін.;
- синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта (кардіалгічна форма);
- алкогольне ураження серця;
- ураження серця при клімаксі;
- нейроциркуляторна дистонія.

У таблиці 37 відображені симптоми і синдроми захворювань серця, які дозволяють сформулювати діагноз.

Таблиця 37

Захворювання, які викликають біль у ділянці серця
(И.Г.Фоміна, 1997)

Симптоми, синдроми і результати обстеження, що дозволяють сформулювати достовірний або імовірний діагноз	Достовірний або найбільш імовірний діагноз
Біль пекучий, стисний, частіше в ділянці серця, іноді – навкологрудинна локалізація (парастеральна) і позасерцева; біль нечітко пов'язаний із фізичним навантаженням або сильними емоціями, іноді тривалий; терапевтичний ефект нітрогліцерину сумнівний. Позитивні велоергометрична проба, тест стимуляції і електрокардіографічна проба з ізадрином. Спазм або звуження коронарних артерій на коронарографії	ІХС: стенокардія, атипова форма
Тривалий інтенсивний біль у ділянці серця, який виникає при гіпертонічному кризі. В анамнезі – артеріальна гіпертензія. Відсутність ознак інфаркту міокарда на ЕКГ. Відсутність резорбтивного-некротичного синдрому. Відсутність ознак гострої кровотечі – зниження гематокриту і гемоглобіну	Кардіалгії при гіпертонічному кризі
Ангінальний, неінтенсивний тривалий біль частіше у чоловіків віком 30 – 45 років. Ознаки гіпертрофії міокарда при ЕхоКГ, ЕКГ-дослідженні. Відсутність ІХС і артеріальної гіпертензії	Гіпертрофічна кардіоміопатія
Тривалий, ниючий, ламаючий або тупий біль у ділянці серця. В анамнезі – зловживання алкоголем. Позасерцеві ознаки зловживання алкоголем: – гіперемія обличчя; розширені просвітчасті судини шкіри – синдром банкноти, яка просвічується; – ін'єкційні судини субіктеричних склер; – тремор рук і повік; – гепатомегалія; – хронічний панкреатит; – зміни нервової системи: дратівливість, безсоння, зміна інтелекту, агресивність, руховий неспокій, особливо в період «похмілля». Відсутність резорбтивно-некротичного синдрому. Негативні результати проб із дозованим фізичним навантаженням. Відсутність ішемічних змін за цілодобового холтерівського ЕКГ-моніторингу. Відсутність ішемічних змін на ЕКГ за черезстравохідної	Алкогольне ураження серця

стимуляції серця. Відсутність коронарного склерозу на коронарографії. Зникнення симптомів після припинення вживання алкоголю	
Ниючий, колючий, ріжучий, пекучий біль у ділянці серця, який супроводжується недостатчею повітря, припливами, тремтінням, похолоданням кінцівок, які виникають у період клімаксу або в жінок з олігоменореєю. Нормальні розміри серця. Нормальні тони серця, відсутність шумів. На ЕКГ – зміни амплітуди хвилі Т, короткочасна інверсія зубця Т, короткочасна інверсія зубця Т. Відсутність гіперферментемії. Негативні результати проб із дозованим фізичним навантаженням. Відсутність ішемічних змін за цілодобового холтеровського ЕКГ-моніторингу. Відсутність ішемічних змін на ЕКГ за черезстравохідної стимуляції серця. Відсутність ураження коронарних судин на коронарографії	Ураження серця при клімаксі (дисгормональна, клімактерична кардіоміопатія)
Колючий, ниючий, ріжучий біль у ділянці серця, який супроводжується відчуттям нестачі повітря, тремтінням, похолоданням кінцівок, що виникають при хвилюванні, перевтомі, частіше в передменструальний період у жінок. Астенічна конституція, ніжна з судинами, які просвічуються, шкіра, слабо розвинена м'язова система. Метеопатія. Погана переносимість фізичних навантажень, ортостазу, задушливих приміщень. Відсутність патології серця за клініко-інструментального дослідження	Нейроциркуляторна дистонія
Раптове відчуття тиску, тяжкості в грудній клітці, що супроводжується прогресуючою задишкою і зниженням артеріального тиску. Наявність факторів ризику: – перенесені операції, особливо в перші 9 днів післяопераційного періоду, зокрема аборти; – пологи і ранній післяпологовий період; – переломи кінцівок; – реанімаційні заходи в недалекому минулому; – тромбофлебії і флеботромбози частіше вен нижніх кінцівок, малого таза, сім'яного канатика в чоловіків; – недостатність кровообігу ІІБ – ІІІ стадії; – миготлива аритмія будь-якої етіології; – тривалий постільний режим у літніх і ослаблених хворих; – уживання оральних контрацептивів; – пухлинні захворювання; – інфекційний ендокардит; – захворювання крові; – вік понад 40 років. Ціаноз губів, акроціаноз, рідко дифузійний ціаноз	Тромбоемболія середніх, дрібних гілок легеневої артерії

верхньої половини грудної клітки, шиї, обличчя. Задишка. При порівняльній перкусії – зони притуплення різної поширеності, частіше над нижньою частиною правої легені. При вислуховування – ослаблення везикулярного, поява бронхіального дихання, сухі, частіше дрібнопухирчасті хрипи. Кровохаркання. При аускультатії серця – акцент II тону над легеневою артерією. На ЕКГ – ознаки перевантаження правого шлуночка. Сканографічно – зменшення накопичення ізотопу в зоні інфаркту легені; ангіопульмонографічно – уточнення локалізації і розмірів тромбу	
Тривалий біль у лівій половині грудної клітки, який підсилюється при глибокому диханні і кашлю. Передують переохолодження, перенесене простудне захворювання. Кашель, задишка, гарячка. Інтоксикація – слабкість, пітливість, анорексія, спрага. При огляді – асиметрична екскурсія грудної клітки. Перкуторно – притуплення над нижньою часткою лівої легені. Аускультативно – зміна везикулярного або поява бронхіального дихання, початкової крепітації, а з 3 – 4-го дня – сухих і вологих хрипів, іноді шуму тертя плеври. Відсутність ознак гострої ішемії міокарда на ЕКГ. За рентгенологічного дослідження (рентгенографії) легень: – лівостороння нижньочасточкова пневмонія; – лівостороння базальна пневмонія; – лівосторонній базальний плеврит	Лівостороння нижньочасточкова крупозна пневмонія
Тривалий інтенсивний біль у верхній половині живота оперізувального характеру, поширюється на ділянку серця та супроводжується рецидивуючим блюванням, що не полегшує стану. В анамнезі – патологія шлунково-кишкового тракту з погіршенням самопочуття після жирної, смаженої їжі, алкоголю. Рухове занепокоєння. Блідість шкіри. Язик обкладений білим нальотом, сухий. Гіпотензія, колапс. Здуття живота, болючість при пальпації зони Шоффара. На ЕКГ – відсутність ознак інфаркту міокарда. Лейкоцитоз, підвищення амілази крові і діастази сечі. На УЗД – збільшення розмірів підшлункової залози, чергування зон вільних від відбитих ехосигналів, характерних для маленьких кіст, із зонами, багатими на сигнали, які характеризують рубцеву тканину, зміни контуру (зазубрений, розлитий), кальцифікати (іноді), розширення протоки підшлункової залози	Гострий панкреатит

Інтенсивний багатогодинний біль у ділянці серця й епігастрії, який супроводжується анорексією. Біль виникає або підсилюється після вживання їжі, при повороті тіла, супроводжується печією, блюванням кислим умістом. В анамнезі – виразкова хвороба шлунка і/або дванадцятипалої кишки, часта печія, погана переносимість гострих, кислих продуктів. Змарніле, страдницьке обличчя. Відсутність патології серця і легень. На ЕКГ – відсутність ознак інфаркту міокарда. Язик вологий або сухий, обкладений нальотом. Живіт болючий, напружений в епігастрії, пілородуоденальній зоні, дошкоподібний. При перкусії живота – тимпаніт. Лейкоцитоз, анемія. ЕГДС – виразка шлунка і/або дванадцятипалої кишки. При рентгенологічному дослідженні – виразка шлунка або дванадцятипалої кишки	Виразкова хвороба шлунка і/або дванадцятипалої кишки
Інтенсивний і тривалий біль у лівій половині грудної клітки з іррадіацією під ліву лопатку, в ліве плече, який змінює свою інтенсивність при зміні положення голови, рук, тіла; як правило, в деяких положеннях біль підсилюється або зникає. Поява або посилення болю: – при відведенні руки, зігнутої в ліктьовому суглобі, нагору й назад; – при пасивному нахилі голови з поворотом у бік, де виник біль; – позитивні інші симптоми натягу. Болючі точки при пальпації по ходу переднього шийного сплетення ліворуч, поперечних відростків хребців, міжреберних нервів. На ЕКГ – відсутність інфаркту міокарда. Відсутність резорбтивно-некротичного синдрому. Негативні проби з дозованим фізичним навантаженням. Рентгенографічно – ознаки остеохондрозу, іноді спондиліозу хребта	Остеохондроз шийного і/або грудного відділу хребта з вторинним корінцевим синдромом

**Програма купірування ангінозного статусу при
неінтенсивних стихаючих болях, які стихають
(І.Г.Фоміна,1997)**

Знеболювальні ліки призначають п/ш або в/в, частіше особам
старечого віку, з недостатнім харчуванням.

Послідовність введення зазначена нижче.

Кожне наступне введення означає неефективність попереднього.

Баралгін 5мл або анальгін 50% р-н 2 мл, димедрол 1% р-н 1-2 мл в/в



Промедол* 1-2% р-н 1мл в/в



Оmnopон* 1-2% р-н 1мл в/в

Морфін* 1% р-н 1мл в/в;

при наявності брадикардії або для профілактики
диспептичного синдрому призначають атропін 0,1% р-н 0,5 мл,
промедол, омнопон і морфін для посилення анальгетичного і
седативного ефекту можуть застосовуватися разом із димедролом
або дроперидолом і дуже рідко – з аміназином
(у випадку збудження хворого).

* ін'єкції, які іноді застосовують на догоспітальному етапі, не завжди мають
передбачувальний результат і можуть призвести
до збільшення загальної активності КФК, утруднюючи
ферментну діагностику інфаркту міокарда

Програма купірування приступу стенокардії

(І.Г.Фоміна,1997)

Приступ стенокардії. Тривалість болю – 5-10 хв



Нітрогліцерин 0,0005 г (1таб.) під язик або
1% р-н 3-10 краплі під під язик, або
краплі Вотчала 3-15 крапель під під язик, або
ніфедипін 10мг (1 драже) під язик



За відсутності ефекту протягом 5 хв:



нітрогліцерин, або ніфедипін тими самими дозами повторно



За відсутності ефекту протягом 10 хв:



промедол 1-2% р-н 1мл п/ш або
омнопон 1-2% р-н 1мл п/ш.



За відсутності ефекту протягом 10 хв



Ангінозний статус. Тривалість болю – понад 20 хв

Варто припустити розвиток інфаркту міокарда.

Хворого переводять у блок інтенсивної терапії



Морфін 1% р-н 1мл в/в

При брадикардії і/або для профілактики диспетичного синдрому –

атропін 0,1% р-н 0,5мл п/ш або в/в або

фентаніл 0,005% р-н 1мл і дроперидол 0,25% р-н 1-2мл в/в

разом з 10мл ізотонічного р-ну натрію хлориду протягом 5 хв

**Програма купірування ангінозного статусу
за інтенсивних болів, нормального або підвищеного
артеріального тиску
(І.Г.Фоміна,1997)**



Програма реалізується за допомогою послідовного виконання
наведених нижче заходів. Кожен наступний захід

виконується за неефективності попереднього.



Омнопон 1-2% р-н 1мл і димедрол 1% р-н 1-2 мл, або дроперидол 0,25% р-н
1-2 мл у 10 мл ізотонічного р-ну натрію хлориду в/в протягом 3-5хв

Аспірин 300 мг розжувати



Морфін 1% р-н 1мл і дроперидол 0,25% р-н 1-2 мл у 10 мл
ізотонічного р-ну натрію хлориду в/в протягом 1-5 хв



Фентаніл* 0,005% р-н 1-2 мл і дроперидол** 0,25% р-н дозами, що залежать від
сistolічного АТ: до 100 мм рт.ст. – 1 мл (2,5 мг), до 120 мм рт.ст. – 2мл (5мг),
до 160 мм рт.ст. – 3 мл (7,5 мг), вище 160 мм рт.ст. – 4 мл (10мг).

Препарати розводять у 10 мл ізотонічного р-ну натрію хлориду або глюкози
і вводять в/в протягом 5-7 хв під контролем частоти дихання й АТ



Оцінюється доцільність проведення тромболітичної терапії, яку
здійснюють у перші 0,5-12 год від початку болів, або черезшкірної
транслюмінарної коронарної ангіопластики і призначення β-адреноблокаторів



Нітрогліцерин*** 0,01% р-н 1мл (0,1мг або 100 мкг) у 100 мл ізотонічного
р-ну хлориду натрію вводять в/в крапельно зі швидкістю 25-50 мкг/хв під
контролем АТ, збільшуючи кожні 5-10 хв на 10-15 мкг/хв до зниження
сistolічного АТ на 10-15% від початкового рівня, але не нижче 100 мм рт.ст.
або ізосорбід динітрат 50 мг у 100 мл ізотонічного р-ну хлориду натрію
вводять в/в крапельно зі швидкістю 8-10 крап/хв під контролем АТ,

збільшуючи швидкість введення кожні 15хв залежно від реакції АТ

Наркоз закисом азоту апаратом АН-8: протягом 3 хв інгаляція чистого

кисню, потім закисно-кисневий наркоз із поступовим збільшенням
закису азоту з 20 до 80% і відповідно зменшенням кисню з 80 до 20%

Кисень, зволожений етиловим 76% спиртом, через
носовий катетер зі швидкістю 8 л/хв

Через 10-15 хв:

Фентаніл 0,005% р-н 1-2 мл, дроперидол 0,25% р-н 1мл у 10-20 мл
ізотонічного р-ну натрію хлориду в/в протягом 5-7 хв

Повторні введення наркотичних і ненаркотичних анальгетиків

із короткими інтервалами (від 10-15 до 20-30хв) під контролем АТ,
частоти дихання і пульсу

У разі рецидивуючих болів, які не піддаються медикаментозній корекції
наведеними вище препаратами, вирішується питання про проведення:

- короткочасного в/в наркозу оксибутиратом натрію, гексеналом та ін.;
- спинномозкової анестезії.

***У разі болів, які не купіруються і супроводжуються прогресуючим
кардіогенним шоком і серцевою недостатністю, вирішується питання про
проведення:***

- внутрішньоаортальної балонної контрпульсації;
- термінової балонної контрпульсації;
- термінового аортокоронарного шунтування.

* Хворим віком понад 60 років, масою тіла менше 50 кг, при дихальній недостатності II-III ступеня або НК II-III стадії фентаніл призначають по 1 мл в/в.

** Дози дроперидолу 3-4 мл застосовуються рідко і потребують моніторного контролю АТ при в/в уливання.

*** Введення в/в нітратів передбачається стандартним планом лікування всіх хворих із інфарктом міокарда і систолічним АТ> 100 мм рт. ст. За необхідності воно триває 24 год.

3.6. Фармакотерапія больових синдромів різного генезу

Больові синдроми різного походження і локалізації вимагають ретельного осмислення і конкретності у виборі лікарських препаратів. Основою анальгетичного лікування є неопіїдні та опіїдні анальгетики, додатково з урахуванням особливостей болю також застосовуються допоміжні лікарські засоби. Особливості фармакотерапевтичних підходів до лікування больових синдромів різного генезу подані в таблиці 38.

Таблиця 38

Фармакотерапія больових синдромів різного генезу

Вид болю	Принципи корекції
Альгодисменорея (первинна)	1. Контрацептиви (фемоден, марвелон, депо-провера, ін.) 2. Кетопрофен=кетонал (25-75 мг), диклофенак (50-70 мг в/м), німесулід (100-200 мг усередину) 3. Спазмолітики (но-шпа 0,04-0,08 г 2-3 рази за день, новіган (1 табл. 2-3 рази за день), спазмовералгін [®] (1-2 табл., максимально - 6 табл. за добу) 4. Транквілізатори (триоксазин, андаксин, ін.) за необхідності 5. Антиоксиданти (вітамін Є, ін.)
Біль у вухах	Холінсаліцилат (отинум) по 3-4 краплі 3-4 рази за добу в поверхневий слуховий прохід
Біль гінекологічний, урологічний, запальні процеси в ділянці малого таза	Німесулід (найз, месулід) по 100 мг 2 рази за добу після їди, супозиторії по 200 мг 1 раз за добу; реопірин 750 мг в/м або 750-1500 мг усередину
Больовий синдром у хворих на грип, гострі респіраторні захворювання з міалгіями, артралгіями, болями в ділянці носоглотки	Алка-Прим, Алка-Зельцер, анапірин, ацифеїн, піранал, анальгін-хінін, колдрекс, цитрамон
Больовий синдром при дисменореї, овуляторному болі, передменструальному синдромі	Солпафлекс (600-1200 мг на добу), спазмовералгін [®] непро (в індивідуальному режимі) Для профілактики використовуються монофазні контрацептиви (новінет, регулон)

Больова дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, біль, пов'язаний із порушенням прорізування зубів, хірургічним і ортопедичним лікуванням у стоматолога	Месулід або найз 100 мг 2 рази за добу 5-8 днів. Пірацетам (добова доза варіює в діапазоні 30-60 мг/кг маси тіла). Нейровітан (комплексний вітамінний препарат) 1.табл. 3 рази за добу Ефективні також ксефокам 4 мг 3-4 рази на добу, міорелаксанти, транквілізатори
Біль внаслідок діабетичної нейропатії (Балаболкін М.М., Кременська В.М., 2000)	Комплексне лікування: 1. Анальгетики ненаркотичні (ацетилсаліцилова кислота, баралгетас, парацетамол) 2. Різні анальгетики: кодеїн, трамадол, декстрометорфан 3. Інгібітори альдоредуктази (олрестатин, сорбініл, ізодибут) 4. Вазодилататори (антагоністи кальцію; інгібітори АПФ, нітрати) 5. Антиоксиданти (пробукол, вітамін Е, α-ліпоева кислота, β- каротин) 6. Трициклічні антидепресанти (іміпрамін, амітриптилін) 7. Трициклічні антидепресанти в комбінації з фенотіазинами (флуфеназин) 8. Протисудомні препарати (карбамазепін, вальпроат натрію, габапентин) 9. Мембраностабілізуючі речовини (лідокаїн) 10. Капсаїцин у вигляді мазі
Біль у животі (апендицит, проривна виразка шлунка, перитоніт)	1. Необхідна госпіталізація з метою встановлення діагнозу 2. Застосування анальгетиків не показане (маскування симптомів захворювання)
Біль при запальних захворюваннях поверхневих вен - флебіт, тромбофлебіт	Німесулід (найз, месулід) 100 мг 2 рази на добу після їди, супозиторії (ректально) 200 мг 1 раз за добу. Бутадіонова мазь - локально на шкіру над ураженими венами 2-3 рази за добу
Біль при запальних захворюваннях скронево-нижньощелепного суглоба (остеоартрит, ревматоїдний артрит, міофасціальні дисфункції)	Мелоксикам (7,5 мг за день) або інші НПЗЗ, котрі не пошкоджують ткани суглоба (парацетамол, диклофенак, німесулід=найз, тiopрофенамова кислота)

Біль при запальних та травматичних пошкодженнях опорно-рухового апарату	1. Солпафлекс (600-1200 мг на добу), найз (200 мг на добу), трамадол (400 мг на добу), кетонал-крем, ін.
Біль зубний	2. Ненаркотичні анальгетики (парацетамол, мефенамова кислота, ібупрофен, кетопрофен, дифлунісал) 3. Кеторол усередину разовою дозою 10 мг. За повторного призначення 10-30 мг кожні 4-6 год. Максимальна добова доза 40 мг 4. Комбіновані анальгетики (цитропак, пенталгін, баралгетас, солпадеїн) при «нестерпній» болі
Біль зубний у перед- і післяопераційний період екстракції зуба і деяких оперативних втручань)	1. Солпафлекс 600-1200 мг за добу 2. Кеторол – 30 мг в/м, потім від 15 до 30 мг в/м кожні 4-6 год, не перевищуючи добової дози 120 мг
Біль при інфаркті міокарда	1. Нейролептанальгезія: комбіноване в/в введення 0,05-0,1 г (1-2 мл 0,005 % р-ну), анальгетика фентанілу і 5 мг (2 мл 0,25 % р-ну) нейролептика дроперидолу 2. Морфін 10-20 мг (1-2 мл 1 % р-ну) або промедол 20-40 мг (1-2 мл 2 % р-ну) або пантопон 20-40 мг (1-2 мл 2 % р-ну) в/в 3. Комбінація наркотичних анальгетиків з атропіном (0,5-0,75 мл 0,1 % р-ну), димедролом (1-2 мл 1 % р-ну), піпольфеном (1-2 мл 1 % р-ну) в/в 4. Інгаляційний наркоз сумішшю закису азоту з киснем
Біль компресійно-рефлекторного генезу (шийний остеохондроз) (Селезнев А.Н., 1997)	1. Ксидифон (новий препарат із групи комплексонів) у вигляді електрофорезу на боці ураження 2. Анестезуюча блокада
Больовий синдром, зумовлений напруженням м'язів	Ненаркотичний анальгетик (будь-який) із міорелаксантами (мепробат, еленіум, феназепам, мідокалм) або комбіновані засоби (алгезал, флюпертин), які поєднують властивості анальгетика та міорелаксанта
Біль при невриті лицьового нерва герпетичної етіології	1. Ацикловір терапевтичними дозами 2. Ненаркотичні анальгетики

Болі при гострих невралгіях, невритах, корінцевих болях, оперізувальному лишаї	1. Кеторол (або кетанов) – 30 мг в/м, потім від 15 до 30 мг в/м кожні 4-6 год, не перевищуючи добової дози 120 мг Кеторол усередину разовою дозою 10 мг Максимальна добова доза 40 мг
Больовий синдром нейропатичного генезу	Натрію оксibuтират в/м 20 % р-н по 20 мл 1-2 рази на день
Біль у нижніх кінцівках, пов'язаний із тромбоемболією	1. Промедол (2 мл 2 % р-ну) або морфін (1 мл 1 % р-ну) або омнопон (2 мл 2 % р-ну) п/шк . 2. Екстрена госпіталізація в спеціалізований хірургічний стаціонар
Біль при периферичному облітеруючому ендартеріїті	1. Мідокалм 100 мг в/в 1 раз за добу або в/м 2 рази за добу, через 2 тижні – 50-150 мг 3 рази за добу всередину 2. Пентоксифілін 600 – 1200 мг за добу 3. Аспірин 100-300 мг або тиклопідин, простагландини (ілопрост) адекватними дозами
Біль при остеоартритах, бурситах, ревматоїдному артриті, тендинітах	Німесулід (найз, месулід) 100 мг 2 рази за добу після їди, супозиторії 200 мг 1 раз за добу Реопірин 750 мг в/м або інші препарати для парентерального застосування
Болі в післяопераційному періоді в загальній хірургії, лапароскопічній хірургії, гінекології, ортопедії та травматології	1. Кеторол – 30 мг в/м, потім від 15 до 30 мг в/м кожні 4-6 год, не перевищуючи добового дозування 120 мг 2. Опіоїдні анальгетики (доза яких при цьому знижується на 25-50 %) 3. Трамадол 400 мг за добу (застосовується на 3-4 в/в або в/м введення або всередину 1-2 капсули (50 - 100 мг) 3-4 рази за день) 4. Солпадеїн 2 таблетки 3 рази за добу
Біль післяопераційний у дитячій практиці	Парацетамол (15-20 мг/кг) у вигляді супозиторіїв. (Уникати за можливості призначення наркотичних анальгетиків)
Біль післяопераційний	Німесулід (найз, месулід) 100 мг 2 рази за добу після їди, супозиторії - 200 мг 1 раз за добу
Біль післяопераційний після стоматологічних операцій	1. Комбінація препаратів: "гідрокодон - ацетамінофен" або "кодеїн - ацетамінофен" 2. Ненаркотичні анальгетики за невеликого обсягу втручань (кеторол, найз, ібупрофен)

Біль післяпологовий	Комбінація ацетамінофену (парацетамолу) з кодеїном (відповідно 325 і 30 мг) Реопірин 750 мг в/м або інші препарати для парентерального застосування
Біль на термінальній стадії раку голови і шиї	Комбінація з 4-х препаратів: метадон гідрохлорид, трилісат (або ацетамінофен), трициклічний антидепресант і гідрокортизон через живильну трубку
Біль у спині, артрози та артрити	1. Моваліс (мелоксикам) добовою дозою 7,5-15 мг 2. Кеторол, ацетамінофен (адекватними дозами) 3. Реопірин 750-1500 мг за добу
Біль у спині (вертеброгенний больовий синдром)	Мідокалм (толперизон) в/в 100 мг 1 раз за день або в/м 100 мг 2 рази за день протягом 7 днів, потім 150 мг 3 рази за день протягом 2-х тижнів
Больовий синдром у хірургічній стоматології (альвеоліт, післяопераційні болі)	1. Німесулід (месулід, найз) 200 мг 2 рази за день усередину 2. Целекоксиб 200 мг 2 рази за день усередину
Больовий синдром у терапевтичній стоматології (пародонтит)	Вольтарен 25 мг 3 рази за день, артротек 1 таблетка (містить 50 мг диклофенаку і 200 мкг мізопростолу) 2 рази за день, моваліс 7,5 мг 2 рази за день, найз по 100 мг 2 рази за день
Біль при тонзиліті, фарингіті, отиті, синуситі, риніті, бронхіті, грипі	Найз або месулід 100 мг 2 рази за добу після їди, супозиторії (ректально) 200 мг 1 раз за добу.
Біль травматичний – після переломів кінцівок	Трамадол 400 мг за добу в перший день лікування (на 3-4 в/в або в/м введення). Наступного дня призначення препарату всередину в капсулах (1-2 капсули по 50 мг 3-4 рази за день)
Біль травматичний, пов'язаний з розтягненням або розривом м'язів і/або зв'язок	Лідокаїн 2 % р-н - ін'єкція в точки найбільшої болючості, місцеве охолодження Показано (іноді) одночасне введення стероїдів (м етилпреднізолону або тріамцинолону)
Біль хронічний різного генезу	Ненаркотичні анальгетики тривалої дії (набуметон-ретард, диклофенак-ретард, солпафлекс, моваліс, найз, целекоксиб адекватними дозами)
Біль у шлунку (гастропатія)	Антациди (альмагель, фосфалюгель, ренні), квамател, спазмовералгін [®] непро, баралгін, но-шпа, новіган
Вертеброгенний корінцевий синдром	1. Мідокалм (толперизон) + доналгін (нифлумова кислота) 2. Вітамінотерапія, дегідратація, фізіотерапія 3. Мануальна терапія

Гіперестезія твердих тканин зубів	1. Новокаїн 1-2 % р-ну або 3 % р-н дикаїну у вигляді аплікацій 2. Ненаркотичні анальгетики всередину (парацетамол, мефенамова кислота, ібупрофен, ін.)
Глаукома, гострий приступ	1. Термінова інстиляція міотиків (2 % р-н пілокарпіну, 0,013 % р-н фосфаколу, 0,5 % р-н арміну) 2. Діакарб (0,25-0,5 г 3-4 рази за день). 3. Відволікальна терапія (гірчичники на потилицю, гарячі ножні ванни) 4. Глюкоза 40 % р-н 20 мл з метою дегідратації 5. Седативні, снодійні засоби
Грижа міжхребцевого диска	Анальгетики (при надто вираженому больовому синдромі - наркотичні) адекватними дозами, препарати з міорелаксуючим ефектом (мідокалм, сирдалуд). Після стихання гострих болів - контрольована фахівцем лікувальна фізкультура, фізіотерапія, носіння пояса або корсета
Дисменорея вторинна (як наслідок порушень в статевій системі)	1. Вибір терапевтичних засобів, зумовлений характером основного захворювання. 2. Ліквідація больового синдрому включає застосування психотропних, транквілізаторів, аутотренінгу, акупунктури. 3. Можливе оперативне втручання (присакральна симпатектомія)
Діабетична полінейропатія	2. Мільгамма (комплекс вітамінів В₁ і В₆) 3 табл. за день 1,5– 4 міс. 3. Ненаркотичні анальгетики
Каузальгія на фоні травматичного ушкодження периферичних нервів (серединного і сідничного)	1. Транквілізатори (еленіум 5-10 мг усередину 3 рази за день, седуксен 5-10 мг усередину або 2 мл 0,5 % р-ну в/м) 2. Поєднання транквілізаторів з антидепресантами: (фрамекс 20-40 мг 1 раз за добу, амітриптилін 12,5-25 мг 3 рази за день), нейролептиками (аміназин 0,025 г 3 рази за день або дроперидол 2 мл 0,25 % р-ну в/м) 3. Охолодження кінцівки (занурення в воду або покриття її мокрою тканиною)

Комплексний регіонарний больовий синдром	1. Антидепресанти (фрамекс, амітриптилін, кломіпрамін) адекватними дозами. 2. Протисудомні засоби (карбамазепін, габапентин). 3. Регіонарні блокади з гуанетидином 4. Кафетин (містить кофеїн, кодеїну фосфат, парацетамол, пропіфеназон) 1 табл. 3 рази за день – 10 днів) 5. Фізіотерапія, акупунктура, черезшкірна електроміостимуляція, фізичні вправи
Лицьовий больовий синдром периферичного генезу при травматичних нейропатіях трійчастого нерва	Німесулід (месулід, найз) 100 мг 2 рази за добу 5-8 днів Пірацетам (добова доза варіює в діапазоні 30-60 мг/кг маси тіла) Нейровітан (комплексний вітамінний препарат) 1 табл. 3 рази за доб
Міалгія, пов'язана з функціональними порушеннями хребта (грижа міжхребцевого диска, остеоартрит стегна)	1. Мідокалм (толперизон) 50-150 мг 3 рази за день усередину або 100 мг 2 рази за день в/м, сирдалуд (tizanidine) 2-4 мг 3 рази за добу. 2. Неопіодні анальгетики (парацетамол, найз та ін.)
Місцеве знеболювання при травмах або запаленні суглобів, зв'язок, м'язів, лімфангітах, лімфаденітах, флебітах та ін.	1. Кетонал крем (містить кетопрофен) 2. Фастум гель (2,5 % гель кетопрофену) 3. Долгіт-крем (100 г крему містить 5 г ібупрофену) 4. Індовазин гель (містить індометацин) 5. Наклофен гель (містить диклофенак) 6. Фелден гель (містить піроксикам) 6. Нифлугель (містить ніфлумінову кислоту)
Невралгія постгерпетична	1. Комбінації метамізолу, парацетамолу та ін. із левомепромазином (тизерцином)
Ниркова колька	1. Спазмолітики (новіган, но-шпа, папаверин, нікошпан, атропін, авісан, цистенал) адекватними дозами 2. Комбіновані препарати (спазмовералгін[®] непро, баралгетас, спазмалгін) 3. Наркотичні анальгетики (промедол, ін.) за необхідності 4. Тепло (ванна, грілка)
Орофаціальний біль (бруксизм)	1. Амітриптилін звичайними дозами 2. Кетамін (при онкологічному болю)

Остеоартрит	1. Простий анальгетик (ацетамінофен = парацетамол, до 4 г за день) разом із нефармакологічними методами (навчання хворого, ін.) 2. Якщо біль триває, додати НПЗЗ (ібупрофен 400 мг 4 рази за день), неацетильований саліцилат або капсаїцин 3. Якщо необхідно для знеболювання: застосувати повні дози НПЗЗ (ібупрофен 800 мг 3 або 4 рази за день); за наявності факторів ризику кровотечі з ШКТ – додати мізопростол (200 мкг 2 рази за день) або інгібітор протонної помпи 4. Доцільне застосування селективного інгібітора циклооксигенази-2 (celecoxib 200 мг/день; rofecoxib 12,5-25 мг за день) або внутрішньосуглобне введення глюкокортикоїдного препарату, особливо якщо є накопичення рідини або запалення
Остеопороз: • первинний біль – пов'язаний із кістковими структурами; • вторинний біль – викликається рефлексорними змінами розташованих поруч груп м'язів і сухожилів	А. Каузальна терапія: 1. Фармакотерапія: кальцитонін, замісна гормональна терапія, вітамін D або його активні метаболіти, біфосфонати, фториди, мінерали – насамперед кальцій, магній. 2. Реабілітаційна фізіотерапія. Б. Симптоматична терапія (згідно з обов'язковими рекомендаціями IASP): I ступінь анальгезії – неопіатні анальгетики (парацетамол), НПЗЗ (диклофенак, напроксен, набуметон, кеторол, метамізол); II ступінь – опіати з невисокою активністю (трамадол, пентазоцин, дигідрокодеїн, піритрамід) та їхні комбінації з неопіатними анальгетиками і допоміжними засобами; III ступінь – сильнодіючі опіати (морфін, бупренорфін, фентаніл і допоміжні засоби). В. Нефармакологічні методи лікування (лікувальна фізкультура, акупунктура, аутогенне тренування, психотерапія)
Очний біль, пов'язаний із глаукомою	Пілокарпін 1-2 % р-н у вигляді інстиляції в краплях 2-3 рази за день

Печінкова колька	Спазмолітики та анальгетики (0,5-1 мл 0,1 % р-ну атропіну, 1мл 0,2 % р-ну платифіліну, 1-2 мл 1 % р-ну промедолу або 1 мл 1 % р-ну пантопону) Спазмoverалгін [®] нео, новіган усередину
Післяопераційне знеболювання	1. Кетонал 100мл в/м через 6 і 12 год після малоінвазивної операції 2. Торадол, кеторол – 1-2 мл (0,015-0,03 г в 1 мл) 3. Бупранол (бупренофін, но-пен) 1 мл 0,03 % р-ну парентерально 4. Оксадол (нефопам) 0,3 мг/кг за помірного болю (в онкологічних хворих 0,3-0,6 мг/кг) 5. Буторфанол (морадол) 1-2 мл (0,002 г в 1 мл)
Післяопераційне знеболювання флебохірургічних хворих	Кетопрофен (кетонал) 100 мг в/м перед операцією, 200 мг в/м після операції; 300 мг per os на 2 і 3 добу
Попереково-крижовий радикуліт	1. Ненаркотичні анальгетики (кеторол, ібупрофен, реопірін, найз, вольтарен) 2. Міорелаксанти (мідокалм, скутаміл-ц, баклофен) 3. Спазмолітики (но-шпа, новіган, нігексин, нікошпан) 4. Новокаїнова блокада з додаванням гідрокортизону і вітаміну В ₁₂ 5. Дегідратуючі засоби при набряку навколишніх тканин (фуросемід, гіпотіазид) 6. Вітаміни групи В 7. Фізіотерапія: дарсонвалізація, ультрафіолетове опромінення, ультразвук, електрофорез новокаїну, еуфіліну, фонофорез гідрокортизону, анальгіну 8. Теплові процедури (грязе-, парафіно-, озокеритолікування) 9. Голкорексфлексотерапія
Приступ подагричного артриту	1. Колхіцин 0,5 мг/годину до клінічного ефекту (не більше 5 мг за добу) 2. Індометацин 0,25 мг 6-8 разів за добу 3. Уродан по 1 чайній ложці гранул, розчинених у 1/2 стакана води, 3-4 рази за день 4. Антуран 0,1 г 3-4 рази за добу 5. Суліндак 400-500 мг за добу

Симптоматичне лікування болів у онкологічних хворих	1. Ефективне застосування кетанолу для лікування ХБС помірної інтенсивності (особливо при метастазах в кісткову тканину і ураженнях м'яких тканин з присутністю запального компоненту). 2. При враженому ХБС, який потребує опіоїдів, добрий результат досягається при поєднанні кетоналу з трамалом або бупренорфіном, доза яких при цьому знижується у 2-4 рази 3. Трамадол 50-100 мг усередину (в/м, п/шк) 3-4 рази за день (до добової дози 400 мг) 4. Анальгетики у поєднанні з антидепресантами (доксепін, амітриптилін, ніаламід і ін.)
Синдром ознобу і м'язового тремтіння в онкологічних хворих	Трамадол індивідуальними дозами
Синдром фіброміалгії	1. Трамадол – 100 мг/добу. У разі потреби збільшити поступово дозу до 200-300 мг 2. Парацетамол (звичайні дози) 3. Антидепресанти (фрамекс 20 мг 1 раз за добу, амітриптилін 10-25 мг/добу), нейролептики (галоперидол, тізерцин) 4. Міорелаксанти (мідокалм 150-450 мг/добу, тизанідин – 6-12-16 мг/добу) 5. Фізіотерапевтичні заходи
Спастичність м'язів і больові синдроми, обумовлені розсіяним склерозом	Мідокалм в/м 100 мг 1-2 рази на день протягом 7 днів із переходом на вживання всередину по 50-150 мг 3 рази за добу
Спондиліоз	Нестероїдні протизапальні препарати і фізіотерапія. Хірургічне лікування показане для болю, рефрактерного до консервативної терапії
Травматичні та хірургічні втручання (великі за обсягом)	1. Анальгетики центральної і периферичної дії (бупренорфін, кетамін, кеторол, кетопрофен) в/в або в/м. 2. Клофелін (як ко-анальгетик) 3. Помірна транквілізуюча терапія 4. Трасилол
Травматичний шок	Закис азоту з киснем (2:1), трилен, метоксифлюран, кетамін, НЛА, антидепранальгезія

Центральний біль	1. Ненаркотичні анальгетики 2. Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, доксерін, фрамекс, тразодон) 3. Трициклічні антидепресанти (фрамекс) + міорелаксанти (мідокалм) 4. Антиковульсанти (карбамазепін, вальпроат натрію, габапентин, ламотриджин) 5. Мембраностабілізуючі ЛЗ (мекселетин) 6. Тіопентал натрію 7. Новокаїнові блокади, симпатектомія, магнітна стимуляція кори, електростимуляція спинного мозку
Фантомно-больовий синдром, каузалгічний біль	Левомепромазин самостійно або в комбінації з анальгетиками і кодеїном внутрішньо Сирдалуд (tizanidin) адекватними дозами

4.7. Лікування хронічного болю в онкологічних хворих

Для лікування хронічного больового синдрому необхідно використовувати основні рекомендації ВООЗ:

1. Дотримуватися принципу: потрібний препарат потрібною дозою у потрібний час.
2. Домагатися анальгетичного комфорту при мінімальній дозі препарату.
3. Прагнути до пошуку й використання оптимальної дози препарату, а не замінити його більш сильними.
4. Більше остерігатися недостатньої дози препарату, ніж його передозування.
5. Необхідно пам'ятати, що пероральні форми введення менш ефективні, ніж парентеральні, однак ефект в останньому випадку розвивається повільніше і є більш тривалим.
6. При неефективності анальгезуючого засобу необхідно призначити більш сильний препарат, а не інший аналог того самого класу.

В онкологічних хворих біль – один із найпоширеніших і важких симптомів, особливо на III-IV стадії захворювання. Від 50 до 80 відсотків хворих

відчувають біль, який викликає великі страждання. Вираженість його залежить від багатьох факторів, серед яких - розташування пухлини і метастазу, стадія захворювання, втручання в його перебіг за допомогою деяких необхідних методів лікування. Типові причини появи болю внаслідок впливу самої пухлини – метастатичні ураження кісток, стискання або проростання нервів, розвиток непрохідності кишечника, залучення інших внутрішніх органів. Усі методи, які застосовуються для лікування пухлин, також можуть спричинити больовий синдром. Крім того, у хворих можуть бути хронічні болі, які не пов'язані безпосередньо з онкозахворюванням і були ще до його початку. Кожен онкологічний хворий сприймає біль по-різному, що залежить від різноманітних факторів (вік, стать, поріг больового сприйняття, наявність болів у минулому й ін.). Психологічні особливості - страх, занепокоєння і впевненість у неминучості смерті також впливають на сприйняття болю. При цьому безсоння, втома і тривога знижують больовий поріг, а відпочинок, сон і відволікання від хвороби підвищують його.

Більшість хворих на рак не одержують задовільного знеболювання. Серед причин на одному з перших місць знаходиться недостатнє застосування знеболювальних засобів, що обумовлено надмірним страхом ускладнень від їх використання. Важливу роль відіграє також і недооцінка лікарем ефективності немедикаментозних засобів боротьби з болем.

Лікарі мають також набір засобів для обстеження пацієнта та аналізу характеру болів. Була створена велика кількість методів для аналізу болю, починаючи від простого опису хворим своїх відчуттів до систем опитування, що збирають детальну інформацію. Повне обстеження пацієнта передбачає з'ясування таких визначених характеристик як локалізація больових відчуттів, їхня інтенсивність, поведінка людини, вплив на неї болю, психологічні параметри (переконання, зовнішні фактори), які застосовують хворі для боротьби з болем, ефективність лікування. Аналіз хронічного болю значно спрощується за ведення хворим щоденника, в якому фіксується опис характеру болю та ефект різних ЛЗ.

За своєю інтенсивністю біль в онкологічній практиці може мати слабкий, середній, сильний і дуже сильний характер. Подібна характеристика болю на основі суб'єктивних відчуттів хворого застосовується як до початку лікування, так і в його процесі й оцінюванні якості знеболювання.

Дослідження різних типів болів в онкологічній практиці дозволило розробити ряд методів їх лікування. Незважаючи на всю розмаїтість способів боротьби з болем, їх можна розділити на дві основні групи: лікарські й нелікарські способи. До перших належать застосування знеболювальних засобів та інших препаратів, які підсилюють їхню дію та впливають на відчуття болів. Сучасний підхід до лікування болей при онкологічних захворюваннях полягає в тому, що лікарі повинні використовувати всі можливості (зокрема й досить "агресивні" методи лікування) з метою позбавити пацієнта від гострого болю та здійснити це якомога скоріше. Коли такий стан досягнутий, знеболювальні засоби повинні застосовуватися меншими дозами або замінятися на більш м'які для проведення підтримувального лікування, яке запобігає відновленню болів. Таким чином удається зламати "порочне коло болю" та забезпечити для хворих мінімальну інтенсивність больових сигналів. Хронічний біль потребує зовсім іншого підходу. Наприклад, звичайне лікування розпочинається з менш сильних (ненаркотичних) знеболювальних засобів, а за прогресування больового синдрому до лікування додаються і наркотичні препарати.

Нелікарські способи – це різні "поведінкові" способи, променева терапія, хірургічне лікування, неврологічні та нейрохірургічні методи, а також психотерапія. У зв'язку зі складністю генезу болів при раку успіху в лікуванні найчастіше можна домогтися тільки за комбінування ряду описаних засобів. Потрібно пам'ятати, що мета такого лікування полягає не просто в позбавленні від болю, але й у підтриманні нормальної якості життя.

Лікарські методи. Знеболювання в онкологічних хворих будується на застосуванні як анальгетиків (ненаркотичних і наркотичних), так і допоміжних, або ад'ювантних препаратів. Науково-обґрунтоване послідовне використання

анальгетиків стало основою триступінчастого (етапного) підходу до лікування болю, який був розроблений і запропонований Всесвітньою Організацією Охорони здоров'я у 1987 році.

На першому ступені лікування хронічного болю слабкої і середньої інтенсивності звичайно застосовуються ненаркотичні (неопіїдні) анальгетики, що найбільше підходять для лікування помірних болів при раку. Основними препаратами цієї групи є аспірин, парацетамол, а також численні анальгетики-антипіретики (анальгін, седалгін, пенталгін та ін.). На першому етапі також застосовується ненаркотичний анальгетик із можливим додаванням додаткового (ад'ювантного) препарату (наприклад, парацетамол, який часто застосовується в США, або ацетамінофен +/- амітриптилін). Аспірин призначається разовою дозою до 1000 мг кожні три-чотири години. Дещо нижча доза парацетамолу, як і препаратів, подібних до анальгіну, - до 500-600 мг за вживання з інтервалом 5-6 годин. Більш безпечний щодо побічних ефектів парацетамол. Однак його добова доза не повинна перевищувати 4 г, тому що у випадках застосування великих доз може з'являтися гепатотоксичність, що змушує дотримуватися особливої обережності в їх призначенні хворим із порушеною функцією печінки. Для лікування болю в онкологічних хворих успішно використовуються нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, диклофенак натрію, напроксен). Ці препарати особливо ефективні в поєднанні з основними анальгетиками (опіати, неопіати) в лікуванні болю, який спричинений кістковими метастазами, на кожному ступені. Використання ненаркотичних анальгетиків у лікуванні інтенсивного болю обмежене їхньою реальною здатністю до знеболювання. Знеболювальний ефект має свої межі і не збільшується нескінченно з підвищенням дози препарату, при цьому зростає тільки небезпека побічних ефектів і прояву токсичності.

Якщо біль зберігається або підсилюється з часом, використовується другий ступінь - слабкий наркотичний препарат у поєднанні з ненаркотичним і можливо - з ад'ювантним препаратом (наприклад, ацетамінофен або парацетамол, кодеїн +/- карбамазепін). Як слабкі опіати використовуються

кодеїн, діонін, трамадол. Останній препарат заслуговує на увагу як за якістю знеболювання при лікуванні болю середньої та іноді великої інтенсивності, так і у зв'язку зі зручністю застосування, тому що випускається у вигляді капсул, крапель, свічок і в ампулах. Призначається трамадол разовою дозою 50-100 мг кожні 4-6 годин; максимальна добова доза складає 400 мг. В останні роки став широко використовуватися препарат дигідрокодеїн (DHC Continus) для лікування хронічного болю середньої інтенсивності. Випускається у вигляді таблеток 60, 90, 120 мг, які діють протягом 12 годин.

У разі неефективності попередніх варіантів використовується третій етап - сильний наркотичний препарат із можливим додаванням ненаркотичного та ад'ювантного препаратів (наприклад, морфін +/- ацетамінофен +/- дексаметазон). Наркотичні анальгетики застосовуються для лікування середньо- і сильно виражених болів при раку. Вони підрозділяються на агоністи, які цілком імітують ефект наркотичних речовин (промедол, просидол, морфін, фентаніл) і агоністи-антагоністи, що імітують лише частину їхніх ефектів - мають знеболювальну дію, але не впливають на психіку. До останніх належить норфін (но-пен, бупренорфін), буторфанол, налбуфін і пентазоцин.

Новим оригінальним препаратом, який випускається в Росії, являється просидол. Призначають його у вигляді таблеток по 20 мг для сублінгвального (трансбукального) застосування, а також в ампулах по 1,0 - 1% р-ну. Всередину просидол призначають (разова доза 20-40 мг, добова – до 200 мг). Час дії просидолу складає 4-6 годин. Побічні ефекти виражені слабо і виявлялися лише в деяких хворих у вигляді пітливості, пригніченості. Більш сильним за просидол являється норфін, але на відміну від просидолу має виражені побічні дії (нудота, блювання, запори, пригніченість, галюцинації). Норфін застосовується у вигляді ампул по 1мл або сублінгвальних таблеток по 0,2 мг. Разова доза – 0,2-0,4 мг, добова доза – 1-2 мг, періодичність уживання - через 4-6 годин.

В сучасній онкології широко застосовуються препарати морфіну за назвою MST-Continus у вигляді таблеток по 10, 30, 60, 100, 200 мг пролонгованої дії (12 годин). Оригінальною лікарською формою є дюрагезик, який містить фентаніл

різними дозами (25, 50, 75, 100 мкг/год) і випускається у вигляді спеціального пластиру, для нашкірного використання. Доза препарату залежить від розміру пластиру, що наклеюється на суху шкіру в будь-якій частині тіла. Тривалість дії препарату - 72 год. Побічні прояви у вигляді нудоти, блювання, запорів іноді пригніченості настрою виявляються в перші 2-3 дні вживання наркотичних анальгетиків і минають самостійно або після вживання відповідних лікарських препаратів, дія яких спрямована на їх усунення (протиблювальні, проносні, антидепресанти). Психічна залежність (наркоманія) розвивається в онкологічних хворих украй рідко (1 із 100 000 пацієнтів, що одержують лікування наркотичними препаратами). Але незважаючи на велику рідкість цього ускладнення, воно викликає велике побоювання у медичних працівників, що призводить до необґрунтованого зниження дози препаратів, а також – відмови від них.

Слід зауважити, що важлива роль у створенні адекватного знеболювання в онкологічного хворого належить раціональному використанню ад'ювантних (допоміжних) засобів, більшість яких відносять до різних психотропних препаратів (амфетаміни, транквілізатори, антидепресанти, протиепілептичні засоби), антигістамінових засобів (димедрол, ін.), стероїдних гормонів (дексаметазон) і препарату для лікування хвороби Паркінсона – леводопу. Хоча механізм знеболювальної дії багатьох із них не цілком з'ясований, вони знімають біль при використанні самостійно або в комбінації з наркотичними чи ненаркотичними анальгетиками. Основними ад'ювантами є кортикостероїди, антидепресанти, протисудомні, антигістамінні засоби. Ці ліки в більшості випадків використовуються для лікування специфічних симптомів і ускладнень, які виникають в онкологічних хворих. За нейропатичного виду болю, який характеризується як "пекучий", більш ефективно використання антидепресантів - амітриптилін разовою дозою 25 мг і добовою - до 50-75 мг. Біль, описуваний як "гострий, прострільний, кинджальний, пульсуючий" добре купірується анальгетиками в комплексі з антиконвульсантами - фінлепсин по 10 мг 3-4 рази за добу. Досвід лікування хронічного болю показує, що

комбінація препаратів різних ступенів можлива й ефективна: аспірин - парацетамол; анальгін – кодеїн; трамал - просидол – морфін. Одночасне призначення ад'ювантів підсилює знеболювання дає можливість знизити дозу опіатів. Вони можуть застосовуватися й тоді, коли використання наркотиків обмежене стійкістю, що виникла до них, або побічними проявами. Однак слід дотримуватися обережності у використанні деяких варіантів (анальгін - парацетамол та просидол - норфін - морфін), тому що таке поєднання може не давати очікуваного посилення анальгетичного ефекту.

Знеболювальні препарати можуть вводитися різними шляхами: всередину, у вигляді свічок (у пряму кишку), підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, у хребетний канал і епідуральний простір. Вибираючи шлях введення, слід приймати до уваги супутні ускладнення (наприклад, низький рівень тромбоцитів або лейкоцитів) і тривалість знеболювального ефекту, яку необхідно отримати. Від шляху введення значною мірою залежить час створення максимуму дії препарату: за вживання всередину цей пік спостерігається через 2 години, за введення внутрішньом'язово - через 1 годину, внутрішньовенно - через 15-20 хвилин. Тривалість ефекту варіює в широких межах, і в кожному випадку це потрібно ретельно враховувати. Для ефективної дії анальгетиків дуже важливим є режим їх уживання. В принципі можливі два варіанти: вживання препаратів у певні години і "за потребою". Дослідження показали, що перший спосіб при хронічному болю більш ефективний, і в багатьох випадках за такого режиму застосування потрібні більш низькі дози препаратів, ніж за іншої схеми. Наркотики також можна вводити в порожнину, яка оточує спинний мозок, через заздалегідь установлений катетер. При цьому спостерігається менше побічних впливів на центральну нервову систему, однак виявляється більш виражений ризик пригнічення дихального центру.

Існує метод, який виникає "знеболювання, регульоване пацієнтом" (Patient-controlled analgesia), який ґрунтується на самотійному введенні хворим знеболювальних препаратів за потреби в них. При цьому використовується спеціальний пристрій (типу невеликого насоса), з'єднаний з внутрішньовенним

катетером. Доза препарату встановлюється заздалегідь. Коли пацієнт відчуває біль, він натискає кнопку на пристрої і необхідна доза препарату, надходить у кров. Зараз ця система проходить випробування, які повинні оцінити можливість її застосування в лікуванні болів при раку.

Хворі на рак часто одержують недостатнє знеболювання, оскільки лікарі найчастіше бояться виникнення наркотичної залежності, що супроводжується абстинентним синдромом при злоякісних захворюваннях. Але проблемою швидше є те, що організм стає менш чутливим до наркотиків, тобто розвивається толерантність. Залежність і толерантність - різні явища. Толерантність до наркотиків виникає при їх постійному вживанні і призводить до того, що для знеболювання вже потрібні все вищі дози препаратів. Толерантність розвивається не тільки щодо знеболювального ефекту наркотиків, але й до їхніх побічних ефектів (пригнічення центральної нервової системи або дихального центру). Тому для досягнення повноцінного знеболювання у хворих із толерантністю до наркотичних препаратів можна використовувати їхні більш високі дози, не побоюючись передозування. На противагу цьому явищу, психічна залежність характеризується прагненням до застосування препарату за відсутності необхідності в знеболюванні.

Нелікарські методи. Ці заходи передбачають хірургічні маніпуляції, опромінення, неврологічні та нейрохірургічні підходи, спеціальні "поведінкові" методи і психотерапію. Хірургія або променева терапія можуть застосовуватися для зменшення розмірів пухлини, яка здавлює сусідні органи чи нерви. У цьому разі мова йде про пізні стадії захворювання, коли радикальну операцію, що приводить довилікування, здійснити неможливо. Описаний метод є паліативним лікуванням, тобто не усуває причину, але зменшує (або цілком усуває) біль. Нейрохірургічні втручання застосовуються в тих випадках, коли ліки, паліативні операції або променева терапія не дозволяють упоратися з болем. Звичайно ці заходи здійснюються з метою руйнування шляхів, по яких передається біль від органів до головного мозку на якій-небудь їхній ділянці у самому мозку. Ризик і переваги такого лікування повинні обговорюватися з

пацієнтом у кожному конкретному випадку, оскільки цей метод викликає серйозні побічні ефекти у вигляді порушень чутливості рухів у певних ділянках тіла. Застосування нейростимуляції ґрунтується на теорії "проникної здатності воріт" при передачі болю. Очевидно, провідні шляхи, які передають больові сигнали, перестають функціювати, коли сигналів стає занадто багато. Нейростимуляція може здійснюватися генерацією додаткових сигналів невольового характеру (наприклад, шляхом вібрації), які порушують передачу больових імпульсів. Нейростимуляція може провадитися електродами, що накладаються на шкіру (черезшкірна електрична нейростимуляція) або за допомогою електродів, імплантованих у спинний мозок хірургічним шляхом. "Поведінкові методи" (розслаблення, "розтягування", використання природних зворотних зв'язків (biofeedback), застосування різних образів і гіпнозу) останнім часом набули поширення в боротьбі з болем при раку. Взагалі ці заходи спрямовані на зміну реакції пацієнта на больові імпульси завдяки досягненню глибокої релаксації та переключення уваги. Описані методи повинні застосовуватися в комбінації з лікарськими і в жодному разі не замінюють останні.

Отже, основні принципи лікування хронічного болю в онкологічних хворих такі:

- **вживання по годинах**, а не за необхідності. Дотримання цього принципу дозволяє досягти найбільшого анальгетичного ефекту з мінімальною добовою дозою анальгетика. Уживання "за вимогою" зрештою призводить до набагато більшої дози, оскільки концентрація анальгетика в плазмі крові падає і це вимагає додаткової кількості препарату для її відновлення та досягнення задовільного рівня анальгезії;

- **лікування за висхідною схемою** має на увазі те, що завжди слід розпочинати з ненаркотичних анальгетиків, переходячи за необхідності спочатку до слабких, а потім – до сильних опіатів. Із розглянутих нами анальгетиків можна скласти таку схему послідовності застосування основних препаратів: аспірин, парацетамол - кодеїн, DHC-Continus - трамал - просидол -

бупренорфін - морфін, промедол, MST-Continus, дюрагезик;

- **уживання через рот** повинне здійснюватися якомога триваліше, з огляду на те, що це найзручніший спосіб уживання препаратів для хворого, особливо в домашніх умовах;

- **адекватні дози і режим** повинні строго дотримуватися як основа ефективної анальгетичної дії; у лікуванні хронічного болю в онкологічних хворих поняття "максимальна" і "рекомендована" доза не можуть бути використані. Має використовуватися доза препарату, яка забезпечує знеболювальний ефект;

- **використання немедикаментозних методів лікування** повинне здійснюватися в разі необхідності за ретельного обґрунтування обраного методу.

Слід зазначити, що лікарі повинні правильно оцінювати хворих і за успішного купірування болю не вважати, що він відсутній зовсім.

4.8. Препарати з анальгезуючими властивостями для місцевого застосування

Місцеве застосування препаратів зі знеболювальною дією має деякі переваги в певних клінічних ситуаціях і широко застосовується лікарями різних спеціальностей. Цей спосіб застосування лікарських засобів використовують для неінтенсивних болів м'язового, суглобного, невралгічного характеру різної локалізації. У деяких випадках лікування препаратами для місцевого застосування здійснюють із метою доповнення і підвищення ефективності загального знеболювання. Місцеве застосування дає можливість використання багатокомпонентних препаратів із меншою ймовірністю виникнення побічних дій. Нижче наведені препарати, рекомендовані для місцевого використання.

Алгезал. Комбінований гелевий препарат, що містить диетиламінсаліцилат і миртекаїн. Має протизапальну, місцевоанестезуючу і міорелаксуючу дії. Застосовують при артритах, невралгіях, ударах, розтягненнях.

Амбенат. Комбінована мазь, до складу якої входить етиленгліколевий спирт саліцилової кислоти, бензольний ефір нікотинової кислоти, натрію

гепаринат, калію сорбіт. При місцевому застосуванні має анальгетичну, протизапальну, судинорозширювальну дію. Зменшує набряк, помірно діє антитромботично. Призначають при невралгії, міалгії, травмах, ударах.

Анестезин. Застосовують 5-10 % мазі або присипки при кропивниці, захворюваннях шкіри, що супроводжуються свербіжем, для знеболювання ранової і виразкової поверхні. Анестезин входить до складу препаратів "Меновазин", "Ампровізоль", "Спедіан", "Олазоль".

Апізартрон. Комбінована мазь на основі бджолиної отрути, метилсаліцилату і допоміжних речовин. Має знеболювальну дію. Показаннями до застосування є ревматичні захворювання суглобів і м'язів, невралгії, функціональні розлади м'язів.

Ацемін. Застосовується місцево у вигляді 5% мазі для лікування ран, які тривалий час не загоюються, опіків, закритих переломів.

Аерозоль "Ампровізоль". Містить анестезин, ментол, розчин ергокальциферолу в спирті, гліцерин, прополіс, етиловий спирт. Має знеболювальну, протизапальну дію.

Аерозоль "Лідокаїн" (Ксилокаїн-спрей). Застосовується 10% аерозоль для місцевого знеболювання в стоматології, оториноларингології, в хірургії. Аерозольний балон містить 750 доз по 10 мг лідокаїну.

Аерозоль "Пірозоль". Комбінований препарат, до складу якого входять новоїманін, піромекаїн. Має високу місцевоанестезуючу, антибактеріальну, протизапальну активність. Показаний для знеболювання неспецифічних запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Аерозоль "Стрептоуразоль". Комбінований препарат, до складу якого входять метилурацил, сечовина, розчинний стрептоцид, тримекаїн, спирт етиловий, вода. Має знеболювальну, протизапальну, антимікробну дію, стимулює процеси регенерації тканин.

Бішофіт. Природний мінерал, який здобувається у вигляді розсолу. Містить хлоридно-магнієво-натрієвий комплекс, йод, бром, залізо. Має помірну протизапальну та анальгезуючу дію. Застосовується як зовнішній

(бальнеологічний) засіб при деформуючих артрозах, ревматоїдному артриті, радикуліті, люмбалгії. Випускається також у вигляді пасти "Бішолін".

Бутадіон. Застосовують місцево 5% мазь при поверхневих тромбофлебітах, запаленні гемороїдальних вузлів, при тендовагінітах, синовітах, остеоартрозах, опіках, розтягненнях зв'язок і сухожилів.

Диклофенак (наклофен, вольтарен-емульгель). Випускається у вигляді 1% мазі або гелю. Наносять тонким шаром, не втираючи, 2 рази на день на уражену ділянку. Застосовується при артриті, невралгії, міалгії, травматичному запаленні м'яких тканин.

Диметилсульфоксид (димексид). Рідина зі специфічним запахом. Має виражену протизапальну, анальгезуючу дію. Застосовують 10-25% розчини для аплікацій та інстиляцій при виразково-некротичному гінгівіті і пародонтиті.

Дип Рилиф™ (гель). Препарат складається з ібупрофену (5%), ментолу (3%), гелевої основи. Має анальгетичну та протизапальну дію. Призначається при болю у м'язах, артритів, радикулітів, післятравматичного болю. Можливе застосування для проведення точкового масажу.

Доліт крем (активна речовина – ібупрофен). Застосовується у вигляді 5% крему, а також водно-масляної емульсії при суглобному синдромі, загостренні подагри, ін. При наявності інтенсивних гематом більшої ефективності досягають шляхом накладання оклюзійної пов'язки.

ЕМЛА крем. Новий препарат для анестезії інтактних шкірних покривів. Застосовується у вигляді 5% крему (1 г препарату містить 25 мг лідокаїну і 25 мг прилокаїну) при болючих процедурах (пункція вени, люмбальна пункція, видалення кондилом і т.п.) за відповідними схемами. Ефективний також у лікуванні ушкоджених шкірних покривів і слизових оболонок.

Еразон. Містить піроксикам. Використовують місцево у вигляді крему як препарат допоміжної анальгетичної дії при запаленні м'язів і суглобів.

Індовазин (індовазин-гель) – комбінація індометацину і троксевазину. Застосовують при варикозному розширенні вен, гематомах травматичного походження.

Індометацин. Мазь 3-5-10%, гель застосовують місцево при артриті, запаленнях м'яких тканин, міалгії, невралгії, плекситах, радикулітах, артропатичному псоріазі. Наносять 2 рази за день на уражені ділянки тіла. Місцево використовують також у вигляді 1% суспензії індометацину в 10% розчині димексиду.

Кетонал крем. Містить активну речовину кетопрофен. Має виражену анальгезуючу і протизапальну дію. Застосовується для лікування після травматичних запальних захворювань судин, суглобів, м'язів. Препарат наносять на шкіру 3-4 рази на добу.

Кислота саліцилова. Застосовується місцево у вигляді 1-10% мазі, лініменту, пасти, спиртових розчинів. При хейліті – 5-10 % мазь. При гіперкератозі – аплікація 5-10 % р-ном.

Метилсаліцилат. Застосовується зовнішньо розчин для знеболювальної і протизапальної дії при ревматизмі, артритах, ексудативному плевриті. Метилсаліцилат входить до складу готових лікарських форм з анальгетичною дією: мазей "Бом-Бенге", "Бен-Гей", лініментів "Нафталгін", "Капсил", "Санитас", "Салінімент".

Мефенаміну натрієва сіль. Для знеболювання слизової оболонки порожнини рота застосовують 0,25 - 0,5 % водний розчин, тоді як 0,5-1% водний розчин використовують для аплікацій на ясна, інстиляцій і введення на 10-15 хв на турундах у пародонтальні кишені перед кюретажем, гінгівотомією. У разі загострення перебігу пародонтиту, наявності глибоких пародонтальних кишень без гнійних виділень у кишені вводять пасту, що містить 1% р-н мефенаміну натрієвої солі. Курс лікування – 6-8 маніпуляцій.

Мундизал гель. До складу входить холінсаліцилат, бензалконію хлорид; застосовується зовнішньо при запальних, виразково-некротичних, трофічних процесах слизових оболонок рота, глотки, носа, має протизапальну і знеболювальну дію.

Ніфлугель. Містить ніфлумінову кислоту. Застосовується з метою місцевої протизапальної й анальгезуючої дії.

Новокаїн. Для зовнішнього застосування випускають у вигляді 5-10 % мазі.

Офлокаїн. Мазь на основі офлоксацину і лідокаїну. Має антибактеріальну, місцевоанестезуючу, дегідратуючу дію.

Пармідин. Діє протизапально й анальгезуюче. Застосовують у вигляді 5 % мазі при нейродерматитах, променевих та інших ураженнях шкіри.

Піромекаїн. Застосовується у вигляді 5% мазі як знеболювальний засіб при запальних захворюваннях (головним чином, слизової оболонки порожнини рота).

Прополіс. Препарати прополісу: мазь "Пропоцеум", аерозоль "Пропосол", розчини використовують із метою протизапальної і знеболювальної дії.

Роймон гель. Активна речовина – етофенамат. Випускається у вигляді 5 % гелю. Застосовують при гострих і хронічних запальних захворюваннях опорно-рухового апарату, патологіях травматичного і дегенеративно-дистрофічного генезу.

Цимізол. Комбінований аерозольний препарат, який містить циміналь, тримекаїн, порошок окисленої целюлози, диметилсульфоксид. Має антибактеріальну і знеболювальну дію.

Фастин–1. Комбінований мазевий препарат, який містить нітрофурал, хлорамфенікол, бензокаїн. Препарату властиві протимікробна, місцевоанестезуюча дія. Показаний для лікування гнійних ран, піодермії.

Фастум гель. Активна речовина – кетопрофен. Має протизапальну і болезаспокійливу дію. Застосовують 2,5 % гель один або два рази за день. Наносять на шкіру 3-5 см і м'яко втирають для полегшення всмоктування.

Фіналгон. Комбінована мазь для місцевого застосування, що містить дві активні субстанції (судинорозширювальної дії): нонівамід і нікобоксил. Має місцеву судинорозширювальну і зігрівальну дію, впливає на больові рецептори. Застосовують при артритах, міалгіях, ударах, ін.

Розділ 5. ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В СТОМАТОЛОГІЇ. ПРИНЦИПИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Болі, які виникають при захворюваннях щелепно-лицьової ділянки

Типи болів у порожу теперешній час рота (Schwenzer N., 1973)

- 1. Локальний біль** – постійний, може відчуватися поверхнево або глибоко.
- 2. Невротичний біль** – біль досить сильний, який означає, що процес охопив альвеолярний нерв. Біль, як правило супроводжується гіпестезією, анестезією, парестезією.
- 3. Невралгічний біль** – дуже сильний стріляючий біль із паузами. Місцем його походження можуть бути порожнина рота, кістки черепа й обличчя, центральна нервова система.

Захворювання, які викликають больові синдроми в щелепно-лицьовій ділянці

Запалення зубів, щелеп і їхніх фрагментів:

захворювання пульпи (періодонта);
ретиновані зуби й корені, тиск протеза;
остейти, остеомієліти, остеонекроз;
запалення слинних залоз.

Захворювання скронево-нижньощелепного суглоба:

запальні;
дегенеративні;
дисфункція.

Новоутвори порожнини рота, щелеп і обличчя:

доброякісні (екзостози, кісти, одонтоми, грануляційні пухлини);
злоякісні (карциноми, саркоми, циліндроми, адамантиноми).

Наслідки ушкоджень:

чутливих нервів після оперативних втручань;
переломи кісток обличчя;
сторонні тіла;

рубці.

Захворювання пульпи

Пульпіт - захворювання пульпи запального генезу, часто викликане бактеріальною інвазією через каріозну порожнину. Можливий розвиток під впливом хімічних і фізичних факторів. Процес супроводжується гіперемією, набряком, странгуляцією привідних артерій і гангrenoю пульпи.

Біль є першим і тривалий час єдиним симптомом пульпіту. З'являється він поступово слідом за больовою реакцією на холод, зникає від застосування тепла (потім ситуація стає зворотною). Пізніше виникає підвищена чутливість зуба до фізичних подразників. Часто біль з'являється різко, буває дуже сильним, може мати постійний характер. У лежачому положенні хворого біль часто підсилюється. Сон, як правило порушений. Біль не завжди має точну локалізацію, вона може проектуватися у вигляді зон на обличчі (у скроневу ділянку, вухо або кут щелепи), що відповідають процесові в певних зубах. Ці проєкції строго не визначені, однак існує одне точне правило: одонтогенний біль ніколи не переходить на протилежний бік.

Залежність між характером болю в зубі, природою і ступенем ушкодження пульпи (Schwenzer N., 1973)

Біль, який триває секунду, відображає гіперемію пульпи;
біль, який триває хвилину, свідчить про серозний пульпіт і набряк;
біль смикаючого характеру свідчить про часткове нагноєння пульпи;
тривалий біль – свідчення повного серозного або гнійного пульпіту.

Болі при пульпіті недостатньо купіруються простими анальгетиками (парацетамол, ібупрофен, кетопрофен, кеторол, анальгін), якщо патологічний процес у пульпі не ліквідований.

Періодонтит (зубний абсцес) - часте ускладнення пульпіту, коли інфекція поширюється за корінь зуба. Загальний періодонтит є клінічною картиною загального пародонтозу (піореї). Біль – основний симптом внаслідок багатой іннервації цієї ділянки. На ранній стадії біль виникає при провокації (натисканні на зуб), пізніше стає постійним, зменшується з появою абсцесу,

коли в результаті стискання настає часткова анестезія чутливого нерва. Рекомендується комплексне лікування із застосуванням ненаркотичних анальгетиків (парацетамол, мефенамова кислота та інші).

Корені, які залишилися, і ретиновані зуби. Біль виникає при інфікуванні ретинованого зуба або кореня, який залишився, має гострий характер, локалізований у визначеному місці. З ретинованого зуба мудрості біль часто іррадіює у вухо. Може виявлятися місцеве підвищення чутливості, набряк. Частим ускладненням є утворення кісти.

Після екстракції зуба або невеликих оперативних втручань можуть залишатися ділянки кісти з гострими краями, через які натягнений періост. У цих випадках виникає стійкий, помірний біль, що значно підсилюється від натискання протезом. Може також розвинути клініка симптоматичної невралгії гілки трійчастого нерва – в такому разі біль стає дуже інтенсивним.

У разі вираженої атрофії нижньої щелепи, особливо на ділянці виходу нижньощелепного нерва, біль може бути викликаний тиском протеза на нього. Біль тривалий, стисний і прогресує.

В описаних випадках використовують звичайні анальгетики та комбіновані. При тривалих болях показано застосовувати препарати подовженої дії (солпафлекс, напроксен, німесулід, оксикам, ін.)

Остеїт, остеомієліт і остеонекроз. Остеїт або остеомієліт викликають місцевий або розповсюджений біль. Запалення кістки частіше спостерігається в нижній щелепі, ніж у верхній. Біль має невралгічний характер і виникає при залученні в процес альвеолярного нерва (частіше це компресія). Причиною такого болю звичайно є екстракція зуба. При остеомієліті біль тривалий, супроводжується парестезіями, іноді підвищеною температурою. У верхній щелепі часто виявляється інфікування верхньощелепного синуса, яке виникає від інфікованого зуба. Біль інфраорбітальний може, іррадіювати в лоб на боці процесу.

Фармакотерапія цих станів полягає в застосуванні антибактеріальних засобів (лінкоміцин, ципрофлоксацин, ін.) та анальгетиків із тривалістю дії

залежно від характеру болю. Високоєфективними препаратами являються: месулід, диклофенак натрію, кетанов, кетонал.

Захворювання слинних залоз і слизової порожнини рота. Запалення слинних залоз характеризується тривалим, стисним болем середньої інтенсивності, який звичайно локалізується в межах залози. Якщо біль супроводжується кольками і приступами, це свідчить про перекриття вивідної протоки сіалолітами. Призначається специфічне лікування з введенням у комплекс препаратів анальгетиків.

Стоматит проявляється стабільним пекучим болем, пов'язаним із виразками або гіперплазією слизової оболонки. Використовується специфічне місцеве і загальне лікування з призначенням препаратів анальгетиків. Високоєфективним анальгетичним засобом являється мефенаміну натрієва сіль, що застосовується у вигляді 0,25% – 0,5% водного розчину розчину для аплікації, ротових ванночок, інстиляції.

Глосодинія – оролінгвальна болюча парестезія. Зустрічається в жінок у період менопаузи, не супроводжується органічними змінами. Серед причин - психогенні фактори (канцерофобія та ін.). Фармакотерапія базується на використанні класичних ненаркотичних анальгетиків. Однак лікування глосодинії становить собою складну проблему, тому що необхідна комплексна терапія з використанням гормональних препаратів, вітамінів, інших засобів, які впливають на трофіку тканин, а також психотропних лікарських засобів.

Захворювання скронево-нижньощелепного суглоба характеризуються різкими сильними болями, які посилюються при рухів і супроводжуються іррадіацією у вухо, нижню щелепу і нижні відділи обличчя. Місцево спостерігається набряк суглоба і болюче обмеження рухомості.

При деформуючому артрозі суглоба біль звичайно локалізується в ділянці суглоба (або двох), але може іррадіювати у вухо, нижню щелепу і нижні відділи обличчя. Рухи в суглобі можуть викликати скрип і тріск. Захворювання має травматичну й інфекційну етіологію. Лікування полягає в проведенні фізіотерапевтичних процедур (короткі й ультракороткі хвилі), у

внутрішньосуглобних введеннях гіалуронідази або глюкокортикоїдів, корекції прикусу. Ненаркотичні анальгетики застосовують при необхідності. Доцільно використовувати препарати, які покращують метаболізм хряща у суглобі (німесулід, парацетамол, тiopрофенова кислота, або не мають на нього негативного впливу (мелоксикам, пироксикам, диклофенак, суліндак, целекоксиб).

Дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. Розрізняють синдром Костена (невралгія нижньощелепного суглоба, скронево-нижньощелепний біль, синдром Костена – Хеннеберта – Дегейма). Основним симптомом цього синдрому є лицьовий невралгічний біль, що виходить із ділянки суглоба, іррадіює у скроню, потилицю і шию. Біль може також починатися з вуха й іррадіювати в ділянку скроні, інфраорбітально, до соскоподібного відростка та в шию або виходити із зони нижньощелепного нерва й іррадіювати в ділянку носа і лоба. Біль виникає частіше вдень, не має регулярності. Призвідними факторами є жування або тривала розмова. Іноді біль може мати стисний характер, відчуватися у вигляді печіння, поколювання в язиці з іррадіацією в рот, піднебіння і глотку.

Лікування спрямоване на проведення профілактичних заходів (збереження правильного прикусу зубів, запобігання екстракції або відхилення зуба мудрості, який стоїть неправильно) і ліквідація причин появи синдромів (відновлення прикусу, ліквідацію аномальної протрузії і ретрузії нижньої щелепи при фонації). Симптоматичне лікування: періартикулярна інфільтрація 1% розчину прокаїну або ксилокаїну. Показане також застосування седативних засобів, транквілізаторів. При необхідності – призначення ненаркотичних анальгетиків (парацетамол, мефенамова кислота).

Міоартропатія. Це захворювання характеризується болем, який локалізується в ділянці скронево-нижньощелепного суглоба, і поширюється в ділянку скроні або у відповідну половину обличчя та ділянки *m. sternocleidomastoideus*, рідше – в ділянку соскоподібного відростка і потиличних м'язів на тому ж боці. Біль може бути різного характеру та

локалізації. Він може мати характер тиску, свердління або відчуватися у вигляді болючої шапочки чи кола біля лоба. Мають місце також артрогенні розлади: дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, потріскування. У спастичне напруження м'язів залучаються і м'язи шиї.

Лікування: інфільтрація болючих м'язів анестетиком (1% розчин прокаїну або ксилокаїну), використання транквілізаторів (мепробомат, феназепам, еленіум), міорелаксантів (мідокалм, сирдалуд), ненаркотичних анальгетиків, виправлення протеза і корекція прикусу.

Пухлини обличчя, рота, щелеп. Як доброякісна, так і злоякісна пухлина може викликати біль у щелепно-лицьовій ділянці, значно частіше біль виникає при злоякісних пухлинах.

Кісти (одонтогенні, неодонтогенні або геморагічні) тривалий час не викликають больових відчуттів. Виникнувши, біль локалізується в тій самій ділянці. Звичайно він не інтенсивний. Доброякісні пухлини, як одонтогенні, так і неодонтогенні протягом тривалого періоду не викликають болю, який розвиваючись має стисний характер, однак, якщо в процес залучається нерв, може виникнути симптоматична невралгія. Частіше ж симптоматичні неврити супроводжуються стабільним болем, інтенсивність якого не змінюється.

Пухлини м'якої консистенції незалежно від ступеня їхньої злоякісності рідше викликають біль, ніж щільні пухлини. Часто пухлини викликають біль за вторинного інфікування, стискання зуба або нерва, ерозії кістки злоякісною пухлиною. Поряд із невралгічним болем спочатку виникає анестезія в зоні компримованого нерва. Парестезії звичайно супроводжуються невралгічним, інтенсивним болем.

Кардинальним симптомом саркоми щелеп є сильний невралгічний біль в одній із гілок трійчастого нерва, причому часто це єдиний симптом. Циліндрома інфільтрує тканини і нерви і, звичайно, супроводжується болем. Карцинома слинної залози також може викликати біль внаслідок здавлення язикового нерва. Крім стоматологічного огляду, для встановлення правильного діагнозу використовують рентгенографію. Злоякісні пухлини частіше

викликають ерозію кістки. Лікування винятково оперативне або комбінується з опроміненням. За показаннями можна проводити місцеву анестезію, застосовувати анальгетики і транквілізатори відповідно загальним правилам знеболювання в онкології.

Наслідки ушкоджень. У процесі оперативного втручання або в результаті спонтанних ушкоджень може виникнути механічне ушкодження нерва. Його симптомом є так звана болюча анестезія або біль у зоні анестезії. Біль має пекучий характер, періодично виникають ремісії. Часто біль виникає після тяжкої екстракції молярів. Спочатку він локальний, потім - більш розповсюджений. Легко провокується температурним подразником і емоційним напруженням. Лікування болю цього типу складне. Місцеві процедури неефективні і нерідко необхідне проведення нейрохірургічного втручання.

Біль у ділянці обличчя

Біль у ділянці обличчя переважно виникає внаслідок різних уражень трійчастого нерва, язикоглоткового нерва, крилопіднебінного вузла, колінчастого ганглія лицьового нерва, носовійкового нерва; може виявлятися також у вигляді ангіоневралгій, синдрому патологічного прикусу.

Невралгія

Невралгія трійчастого нерва – це симптомокомплекс, який характеризується приступами нестерпних болів, локалованих у зоні іннервації однієї або декількох гілок трійчастого нерва.

Невралгія трійчастого нерва переважно центрального генезу характеризується приступами нестерпних короткочасних болів, локалізованих у зоні іннервації однієї або декількох гілок трійчастого нерва. Часто біль поширюється вертикально по обличчю, на обидві щоки, по нижній щелепі або має форму кола. Болючі пароксизми тривають від декількох секунд до декількох хвилин. Припиняються вони раптово, у міжприступному періоді болі не виникають. Приступ нерідко супроводжується вегетативними проявами у вигляді гіперемії обличчя, слъозотечі, посиленого слиновиділення. Іноді

пароксизми йдуть один за одним із коротким інтервалом. У хворих можуть виявлятися провісники загострення: парестезії, жар, свербіж, гіпергідроз.

Двостороння невралгія трійчастого нерва переважно центрального генезу – хронічне захворювання, що триває десятки років. Максимальна тривалість захворювання – 24 роки (Гречко В.Є., 1990). Болі починаються на одному боці, а через час з'являються і на іншому. Дуже рідко вони виникають відразу на обох боках.

Лікування полягає у призначенні карбамазепіну 0,2 г 1-2 рази за день щодня, надалі поступово збільшують дозу до 0,4 г 3-4 рази за день. Для посилення дії антиконвульсанту призначають антигістамінні препарати – внутрішньом'язово 2 мл 2,5% розчину дипразину або 1 мл 1% розчину димедролу. Можливе застосування спазмолітичних або судинорозширювальних засобів. Призначають також седативні засоби, вітаміни, з яких найбільш ефективними є вітаміни групи В. При тяжких формах невралгії рекомендується призначення натрію оксибутирату (1-2 мл 20% розчину внутрішньовенно крапельно).

Невралгії трійчастого нерва переважно периферичного генезу можуть виникати внаслідок впливу патологічного процесу (пухлини, захворювання придаткових пазух носа, порушення прикусу й ін.) на різні ділянки периферичного відділу трійчастого нерва. Характеризується тривалим больовим синдромом, який приступоподібно підсилюється. Помітний терапевтичний ефект має вживання анальгетиків. Препарати групи карбамазепіну або викликають незначне зменшення болів, або виявляються неефективними. Серед невралгій трійчастого нерва з переважанням периферичного компонента в патогенезі основними формами є: одонтогенні невралгії трійчастого нерва, невралгія при ураженні напівмісячного вузла, постгерпетична невралгія, дентальна псексалгія, невралгія окремих гілок трійчастого нерва.

Одонтогенні невралгії трійчастого нерва частіше проявляються болями в зонах іннервації 2 і 3 гілок трійчастого нерва. Особливістю одонтогенних невралгій є вираженість больового і вегетативного компонентів, невралгії можуть бути тривалими і після ліквідації основного призвідного процесу.

Призначають ненаркотичні анальгетики, антигістамінові препарати, транквілізатори (хлордіазепоксид з 5 –10 мг за день, поступово збільшуючи дозу до 100-120 мг на добу; діазепам по 2,5-5 мг 2-3 рази за добу), нейролептики (тіоридазин по 0,05-0,15 м за добу; галоперидол 0,0015 г 3 рази за день та ін.). За стійких болів, що погано піддаються лікуванню, можливе призначення наркотичних анальгетиків.

Дентальна плексалгія характеризується постійними нестерпними тупими болями, які переважно локалізуються в зоні іннервації зубного сплетення, іноді з переходом на здоровий бік. Виявляється температурна асиметрія в ділянці проекції болів, де звичайно наявні розлади чутливості.

Лікування полягає у використанні ненаркотичних анальгетиків (кетонал, кеторол, солпафлекс) або в разі сильних болів – наркотичних анальгетиків. Усім хворим показані місцевоанестезуючі засоби: 5-10 % анестезинова або лідокаїнова мазь. Для посилення дії анальгетиків і анестетиків застосовують транквілізатори (триоксазин по 0,3 м 2-3 рази за день), нейролептики (аміназин по 0,025 м 2-3 рази за день після їди).

Постгерпетична невралгія трійчастого нерва. За ураження нервової системи вірусом герпесу можливі такі форми больових синдромів у ділянці обличчя: 1) головні і лицьові болі дифузного характеру; 2) гостра невралгія трійчастого нерва; 3) ранні постгерпетичні невралгії; 4) пізні постгерпетичні невралгії. З'являються головні болі, загальне нездужання. Через 2-3 дні виникають болі в зоні I чи II гілки трійчастого нерва, іноді всіх трьох. Болі мають пекучий характер, бувають надзвичайно нестерпними, супроводжуються свербіжем і набряком обличчя. Гангліоневрити, які виникають внаслідок герпетичного ураження, тривають близько 3-6 тижнів і минають безслідно.

Допомога: на гострій стадії призначають противірусні препарати (ацикловір, бонафтон, теброфен, оксолін). Одночасно хворим показані ненаркотичні анальгетики.

Для невралгії язикоглоткового нерва характерний сильний, приступоподібний біль у ділянці глотки, мигдалика, кореня язика, кута нижньої щелепи, у слуховому проході попереду вушної раковини. Початок приступу болів може пов'язуватися з мовленням або вживанням їжі. Приступ супроводжується сухістю в роті, появою густої в'язкої слини. Допомога: блокада трихлоретилом або новокаїном ділянки каротидного синуса. Призначають ненаркотичні анальгетики і місцеві анестетики.

При невралгії крилоподібного вузла (синдром Сладера) приступоподібний (протягом декількох годин, а іноді й доби) біль з'являється спочатку в глибоких відділах обличчя, а потім поширюється на піднебіння, язик, шкірні покриви скроневої ділянки, очне яблуко. Спостерігаються набряклість повік, гіперемія кон'юнктиви, рясне виділення слини, носового слизу, слезоточивість. Можуть бути ділянки гіперемії на щоках. Невідкладна допомога при невралгії крилоподібного вузла полягає в змазуванні дистальної ділянки середньої носової раковини розчином місцевого анестетика, що може також бути і важливим діагностичним тестом. Усередину призначаються анальгетики, антигістамінові засоби, седуксен звичайними дозами.

Ураження колінчастого ганглію лицьового нерва вірусом оперізувального лишаю характеризується появою пекучого, приступоподібного або постійного болю в ділянці вуха, який іррадіює на обличчя, потиличну ділянку і шию. Виникають герпетичні висипи в зовнішньому слуховому проході, парез мимічної мускулатури, запаморочення. При ураженні колінчастого ганглію лицьового нерва призначається всередину специфічна антивірусна терапія, анальгетики звичайними дозами, десенсибілізуючі засоби (1 мл 2 % розчину супрастину або 1 мл 1% розчину димедролу в/м).

Невралгія носовійкового нерва (синдром Чарліна). Характеризується приступоподібним нестерпним болем у ділянці очного яблука і половині носа.

Біль посилюється вночі. Шкіра лоба і носа набрякла, гіперемійована, іноді спостерігаються висипи. При огляду ока виявляються кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт і навіть виразки. Слизова оболонка носа гіпертрофована, гіперемійована; може бути значна ринорея. Пальпаторно визначається болючість у ділянці внутрішнього кута очної ямки і відповідної половини носа. Захворювання пов'язують із патологічними змінами в придаткових пазухах носа, зі скривленням носової перегородки, захворюваннями зубощелепної системи. При невралгії носовийкового нерва слизова оболонка переднього відділу носової порожнини змазується (2% р-н лідокаїну) місцевий анестетик з адреналіном у комплексі з призначенням ненаркотичних анальгетиків, вітамінотерапії, фізіотерапевтичних методів лікування.

Невралгія вушно-скроневого нерва (синдром Фрея). Основу симптомокомплексу складають болі в ділянці скроні, всередині вуха, передньої стінки зовнішнього слухового проходу, а особливо в ділянці скронево-нижньощелепного суглоба. Болі звичайно ниючого, пекучого, пульсуючого характеру. Часто іррадіюють у нижню щелепу. Приступ супроводжується гіперемією шкіри в привушно-скроневої ділянці і гіпергідрозом у ділянці іннервації вушно-скроневого нерва. Посилюється слиновиділення. Лікування: в момент приступу призначають ненаркотичні анальгетики в поєднанні з транквілізаторами, за сильних болів – новокаїнову блокаду ділянки проекції вушно-скроневого нерва. Надалі хворим призначають седативні засоби, транквілізатори, холінолітики, анальгетики. Рекомендується застосовувати вітаміни групи В і С.

Невралгія язикового нерва. Характеризується приступами пекучих болів у ділянці передніх двох третин половини язика. Нерідко болі супроводжуються розладами чутливості на відповідній половині язика. Тривалість і частота больових пароксизмів можуть бути різні. Допомога: при приступі хворим призначають ненаркотичні анальгетики у поєднанні з антигістаміновими препаратами, а також місцевоанестезуючі засоби. Надалі здійснюють лікування основного захворювання.

Синдром ураження напівмісяцевого вузла. Характеризується тривалими ниючими болями з періодичними різкими больовими розрядами на фоні розладів чутливості в зоні іннервації гілок трійчастого нерва (частіше I і II гілок). Допомога полягає у вживанні ненаркотичних анальгетиків, вітамінів (ціанокобаламін по 500 мкг в/м). Можна комбінувати ненаркотичні анальгетики з нейролептиками.

Ураження ядер трійчастого нерва. Характеризується приступами надзвичайно різких болів, які не піддаються лікуванню антиконвульсантами (карбамазепін). Біль розвивається на фоні атеросклерозу, гіпертонічної хвороби або за їх поєднання. Виявляються певні розлади чутливості на обличчі цибулинного типу. Допомога: призначають судинорозширювальні засоби: в/в 10 мл 2,4 % р-н еуфіліну, в/м – р-н папаверину або дибазолу. Ненаркотичні анальгетики, в окремих випадках – НЛА.

Неврит

Неврит трійчастого нерва. Виявляється болями, парестезіями і порушеннями чутливості в зонах іннервації уражених гілок трійчастого нерва, а у випадку невриту нижньощелепного нерва – так само і руховими порушеннями. Крім невриту основних трьох гілок трійчастого нерва, зустрічаються неврити більш дрібних гілок, наприклад, луночкового нерва.

Лікування: за виражених больових синдромів з урахуванням нейроалергічного компонента призначають анальгетики, нейролептики, седативні, антигістамінні засоби. За дуже сильних болів застосовують наркотичні анальгетики, протисудомні препарати (карбамазепін, ін.).

Неврит лицьового нерва. Характеризується гостро розвиненим паралічем або парезом мимічної мускулатури, чутливими і вегетативними порушеннями. Порушення чутливості виявляються у вигляді легких або помірних болів у ділянці вуха та соскоподібного відростка, незначних гіпертензій у ділянці вуха та обличчя. Виражений больовий синдром характерний для ураження лицьового нерва до відходження від нього барабанної струни.

Допомога: для купірування болів застосовують ненаркотичні анальгетики в поєднанні з транквілізаторами або нейролептиками, антигістамінові препарати.

При **ангіоневралгії** на фоні загального нездужання виникає приступоподібний свердлячий нетривалий біль, який поширюється по ходу гілок зовнішньої сонної артерії. Часом він тупий, стисний, іррадіює у скронево-тім'яну і лобову ділянки, очні яблука, ніс. Пальпаторно визначається болючість у ділянці проекції судин, ущільнення судинної стінки за рахунок періартеріїту. Нерідко спостерігається кон'юнктивіт, збільшення піднебінного мигдалика, зниження гостроти зору. Больовий приступ може провокуватися вживанням алкоголю, морозива; найчастіше він виникає на фоні розумового стомлення й емоційного стресу. По ходу судин шкіра гіперемійована, волога; виявляються підвищена саливація і слюзотеча. Для купірування больових приступів при ангіоневралгіях здійснюються новокаїнові блокади 1 % розчином новокаїну по ходу судин.

При **синдромі патологічного прикусу** біль з'являється спочатку в скроневій ділянці, очному яблуці, виличній кістці, в ділянці вуха, а також поширюється на ділянки потилиці та обличчя. Причиною болю можуть бути повна або часткова адентія, порушення прикусу, некоординовані рухи нижньою щелепою, дисфункція жувальних м'язів. Хворіють переважно особи з неврівноваженою нервово-емоційною сферою. Невідкладна допомога за больового синдрому патологічного прикусу полягає в призначенні анальгетиків і малих транквілізаторів звичайними дозами.

Стомалгія (глосалгія, глосодинія). Симптомокомплекс, що характеризується виникненням неприємних відчуттів у порожнині рота і в язиці. Захворювання триває роками, але в цілому прогноз сприятливий. Якщо больові явища обмежуються лише язиком, то в цих випадках захворювання діагностують як глосалгію, або глосодинію; якщо вони захоплюють усю порожнину рота – як стомалгію. Основною відмінністю глосалгії є зникнення больових проявів при уживання їжі.

Клінічно частіше зустрічаються парестезії типу печіння, поколювання, оніміння. Приблизно в половини хворих парестезії поєднуються з болями в язиці стисного характеру; болі мають частіше розповсюджений характер, без чіткої локалізації. Парестезії і болі звичайно локалізуються в обох половинах язика, в основному в передніх 2/3 його, рідше – у всьому язиці і лише в поодиноких спостереженнях виявляється ізольоване ураження задньої третини язика. Приблизно в половини хворих болі поширюються з язика на слизову оболонку порожнини рота. Однобічна локалізація парестезій і болів виявляється у чверті хворих.

Нерідко хворих турбує відчуття незручності, набрякання, важкості в язиці. Внаслідок цього мовлення хворих стає невиразним, виникає подоба дизартрії. Іноді локалізація відчуттів невизначена. Виникнення неприємних відчуттів хворі пов'язують зі стомленням, уживанням м'ясної їжі, тривалою розмовою, видаленням зубів, похибками в дієті. Характерно, що під час їжі больові відчуття зникають. У хворих часто спостерігається сухість у роті (ксеростомія), у зв'язку з чим порушуються мовлення і сон хворих, тому що вночі вони змушені змочувати рот водою. При огляду язика запальних змін звичайно не виявляють.

У хворих на стомалгію часто виявляють вегетативні порушення у формі нейротрофічних розладів; гіперемію або збліднення слизової оболонки язика і порожнини рота, набряклість язика і ясен. При стомалгії тонус симпатичного відділу частіше перевищує тонус парасимпатичного відділу, виявляються порушення салівації, виражені частіше зменшенням слиновиділення, яке у рідкісних випадках змінюється періодичною гіперсалівацією. Ксеростомія – один із найважливіших проявів вегетативної дисфункції при глосалгії.

Невідкладна і спеціалізована допомога. Надання допомоги хворим при всіх видів стомалгії (глосалгії) потрібно починати з психотерапії. Вона повинна поєднуватися з призначенням седативних препаратів, транквілізаторів і нейролептичних засобів. Найбільш ефективний хлордіазепоксид (еленіум). Дозу підбирають індивідуально, починаючи з 5 – 10 мг за день, поступово

підвищуючи її на 5 – 10 мг за день, але не більше 30 – 50 мг за добу. Ефективний також алімемазин (терілен) 2,5 – 5 мг 3 рази на добу. Призначають ванночки для язика з 2 % розчином новокаїну, аплікації дикаїном і 1 – 2 % емульсією анестезину в персиковій олії. Для боротьби із сухістю призначають 1 % розчин пілокарпіну гідрохлориду. Для нормалізації тону вегетативної нервової системи рекомендуються піроксан, белатамінал, введення шляхом електрофорезу 0,25 % розчину ганглерону й андекаліну на ділянку верхніх шийних симпатичних вузлів. Обов'язкове призначення вазоактивних засобів – кавінтону або стугерону (під контролем артеріального тиску). Необхідна санація порожнини рота. Дослідження останніх років показали, що ортопедичні заходи (корекція протезів, нормалізація оклюзійної висоти і видалення різнорідних металів) часто сприяють одужанню.

Ураження вегетативних ганглій обличчя

Основних вегетативних ганглій обличчя п'ять: крилопіднебінний, війковий, вушний, підщелепний, під'язиковий. Гангліоніт характеризується спонтанними приступами різких пекучих болів, які часто повторюються (гангліоніт крилопіднебінного, війкового, вушного вузлів), тупих тривалих болів з іррадіацією в нижню щелепу, скроню, потилицю, шию (ураження під'язикового і підщелепного вузлів). Допомога: застосовують місцеві анестетики, ненаркотичні анальгетики, транквілізатори.

Артроз скронево-нижньощелепного суглоба

Проявляється болями в ділянці суглоба, у щелепах, що підсилюються при відкриванні рота і незначних рухів нижньої щелепи. Біль іррадіює в різні ділянки голови і шиї. З'являються закладення рота і біль у вухах, зниження слуху, парестезії слизової оболонки порожнини рота і язика, порушення смаку, гіперестезія. В деяких випадках визначається зміщення нижньої щелепи вбік. Допомога: ненаркотичні анальгетики (солпафлекс, кетонал, диклофенак, мелоксикам, інш.), фізіотерапевтичні процедури. Надалі ортопедичне лікування за показаннями.

Артралгія скронево-нижньощелепного суглоба (синдром патологічного прикусу)

Характеризується тупими болями у вусі, що іррадіюють у тім'яну і потиличну ділянки, болями і печінням у ділянці язика, патологічними змінами у скронево-нижньощелепному суглобі. Лікування: симптоматичне (ненаркотичні анальгетики). Поетапне відновлення оклюзійної висоти.

Міофасціальний больовий синдром

При патології скронево-нижньощелепного суглоба, а також при різних порушеннях прикусу виникає своєрідний симптомокомплекс, що визначається як міофасціальний больовий синдром. Характерними симптомами цього синдрому вважають біль у жувальних м'язах, який посилюється при рухах нижньої щелепи, обмеження рухомості нижньої щелепи, клацання і крепітацію в суглобі, біль при пальпації м'язів, що піднімають нижню щелепу. Допомога: рекомендуються засоби, що знижують м'язовий тонус: мідокалм 0,05 г 2-3 рази за день протягом 3 тижнів, діазепам (реланіум), ненаркотичні анальгетики.

Неврологічні симптоми дерматозів

Прояви дерматозів порожнини рота (ексудативна багатформна еритема, червоний плескатий лишай) супроводжуються неврологічними синдромами, насамперед больовими, парестетичними і вегетативними. Хворі скаржаться на сильні болі в порожнині рота, особливо в дистальному відділі, та слинотечу, поліморфні висипання на слизовій оболонці порожнини рота. Допомога: десенсибілізуюча і дезінтоксикаційна терапія. Місцево призначають анестетики (ванночки, аерозолі). У тяжких випадках – антибіотики і кортикостероїди. Симптоматично - ненаркотичні анальгетики.

Неврологічні симптоми при гострих і хронічних фронтитах

Болі локалізуються не тільки в ділянці проекції лобової пазухи, але і над бровою, в ділянці лоба, ока, рідше - скроні. Іноді виникає набряк верхньої повіки і лоба. Перкусія лобової кістки болюча. Визначається болюча точка біля верхнього внутрішнього краю очної ямки, гіперестезія в зоні проекції лобової пазухи, яка не відповідає ділянці іннервації гілок трійчастого нерва. Характерна

періодичність виникнення приступів, їх поява в першій половині дня і вщухання до вечора. При хронічних фронтитах інтенсивність больового синдрому виражена менше.

Лікування ґрунтується на використанні ненаркотичних анальгетиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы лекарственного обезболивания /Под ред. Ю.Д. Игнатова.– Л., 1989. – 214 с.
2. Андрущенко Е.В. Красовская Е.А. Клиническая фармакология в терапевтической практике. Учебное пособие. – К.: Вища школа, 1992. – 368 с.
3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
4. Антонов И.П., Шанько Г.Г. Поясничные боли. 2-е издание, переработанное и дополненное. - Минск: Беларусь, 1989. – 144 с.
5. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
6. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К.. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – Руководство для врачей. – М., 1993. – 393 с.
7. Беляев Д. Актуальные вопросы обезболивания в онкологии. – М., 1976.– 161с.
8. Бунятян А.А. Справочник по анестезиологии. – М.: Медицина, 1984. – 364 с.
9. Бурчинский С.Г. Солпафлекс – препарат ибупрофена пролонгированного действия: возможности и перспективы практического применения // Український медичний часопис. – 1998.– № 3. – С.133-136.
10. Боконжич. Головная боль. / пер. с сербохорв.: Под редакцией А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1984. – 312 с.
11. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология. – М.: Медицинское информационное агенство, 2000. – 422 с.
12. Бруххаузен Ф.фон, Вельхенер Х., Гробекер Х. и др. Фармакотерапия. Клиническая фармакология. – Минск: Беларусь, 1996. – 689 с.
13. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальное исследование).– М.: ПУЛЬС, 2000. – 356 с.

14. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. – Л.: Наука, 1976. – 191 с.
15. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1997. – 280 с.
16. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1986. – 304 с.
17. Гехт Б.М., Ильина Н.В. Нервно-мышечные болезни. – М.: Медицина, 1982. – 352 с.
18. Гречко В.Е. Неотложная помощь в нейростоматологии. – 2-е издание, переработанное и дополненное – М.: Медицина, 1990. – 265 с.
19. Гусев Е.И., Дробышева Н.А., Никифоров А.С. Лекарственные средства в неврологии. – М.: Нолидж, 1998. – 304 с.
20. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина. – Ленинградское издание, 1989. – 320 с.
21. Данилевский М.Ф., Мохорт М.А., Мохорт В.В. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту. – К.: Здоров'я, 1991. – 264 с.
22. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 112 с.
23. Зупанец И.А., Коваленко В.Н., Корж Н.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении заболеваний суставов: Метод. рекомендации – Харьков, 2001. – 28 с.
24. Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. – М., 1984. – 216 с.
25. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. – Руководство для врачей и студентов. – М.: Медицина, 1996. – 559 с.
26. Касиль Г.Н. Наука о боли. – М., 1985. – 399 с.
27. Конечны Р, Боухал М. Психология в медицине. – П., 1983. – 405 с.
28. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.Н. Фармакология. – Учебник. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 352 с.

29. Кукес В.Г. – Клиническая фармакология. – М., 1991. – 440 с.
30. Латогуз І.К., Мала Л.Т., Циганенко А.Я. Клінічна фармакологія /У двох томах /. – Харків: Основа, 1995. – 500с.
31. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. – М.: Издательство "Аир-Арт", 1998. – 184 с.
32. Лекарственные препараты лекарственных фирм в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 1993. – 720 с.
33. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология (в 2 томах). – М.: Медицина, 1991. – 546 с.
34. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии. – М.: Медицина, 1988. – 302 с.
35. Машковский М.Р. Лекарственные средства (в 2 томах). – Харьков: Торсинг, 1998.
36. Михайлович В.А., Игнатов И.Д. – Болевой синдром.– Л.: Медицина, 1990 – 326 с.
37. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства/ Под ред. А.И. Трещинского. : Пер. с англ. и нем. – К.: Вища школа, 1996. – 128 с.
38. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических, анагетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. - Л.: Медицина, 1988.
39. Пашук А.Ю. Регионарное обезболивание. - М.: Медицина, 1987. – 155 с.
40. Пузин М.Н. Нейростоматологические заболевания. – М., 1997.
41. Скрипніков М.С., Максимук Ю.О., Кульчицький К.І., Пирогов М.І. Його життя і діяльність в Україні.– Полтава, 1998- 162 с.
42. Соков Е.Л. Лечебные блокады в нейроортопедии. – М.: Изд-во РУДН, 1995. – 70 с.
43. Сусли Г.М., Мазур Г., Кунньон Р.Е. и др. Фармакотерапия неотложных состояний.– М.: Бином, 1999. – 633 с.
44. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России – М.: Астра Фарм Сервис, 1995.

45. Справочник Фарминдекс. Лекарственные препараты. Под ред. В.М.Коваленко, А.П.Викторова.– М.: НПП «Морион Лтд», 1997.
46. Трещинский А.И., Гаевая Л.В., Глумчер Ф.С. и др. Нестероидные противовоспалительные средства. – К.: Вища школа, 1996. – 80 с.
47. Усенко Л.В., Шифрин Г.А. Концепция антиноцицептивного обезболивания. – К.: Здоров'я, 1993.
48. Шток В.Н. Головная боль. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.
49. Яворская Е.С. Болевые и парестетические синдромы челюстно-лицевой области. – К.: Наукова думка, 2000. – 86 с.
50. Beecher H.K. The measurement of subjective responses quantitative effects of drugs. Oxford, 1959.
51. Bonica J.J. The management of Pain, 2-nd Ed. New York, 1990.
52. Melzak R., Wall P.D. The chelenge of pain. New York: Penguin book 1988.