

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-38-47

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ У ОПИОИДЗАВИСИМОГО ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПОДВОДНЫЕ КАМНИ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, Е.В. Глухов*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Вадим Евгеньевич Груздев vadimgru@yandex.ru

Тяжелый хронический болевой синдром с высокой потребностью в опиоидах часто осложняется опиоидной толерантностью, гипералгезией и другими побочными эффектами. Особые трудности возникают при проведении анестезии при высокотравматичных хирургических вмешательствах и в послеоперационном периоде. Периоперационная терапия боли у данной категории пациентов требует планирования, мультимодального подхода, сочетанных методик и профилактики осложнений, в том числе специфических.

Данная статья описывает случай успешного хирургического лечения рака поджелудочной железы у пациента с тяжелым хроническим болевым синдромом, опиоидной толерантностью и гипералгезией. Периоперационный период осложнился высокой потребностью в эпидуральном обезболивании и применении адъювантов, острой странгуляционной кишечной непроходимостью на 6-е сутки послеоперационного периода. Авторам пришлось многократно дифференцировать болевой синдром с абстиненцией, столкнуться с проблемой тахифилаксии к местным анестетикам. Благодаря продуманной и гибкой системе сочетанного мультимодального обезбоживания удалось купировать болевой синдром и выписать пациента в удовлетворительном состоянии без потребности в опиоидах.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, опиоидная толерантность, опиоидная гипералгезия, тахифилаксия, мультимодальная анестезия, абстинентный синдром, продленная эпидуральная анальгезия, эластомерная инфузионная помпа

Для цитирования: Груздев В.Е., Анисимов М.А., Глухов Е.В. Периоперационное обезбоживание у опиоидзависимого пациента с хронической болью: современные подходы и подводные камни. Описание клинического случая. MD-Онко 2023;3(1):38–47. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-38-47

PERIOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN OPIOID-DEPENDENT PATIENT WITH CHRONIC PAIN: CURRENT APPROACHES AND HIDDEN DANGERS. CLINICAL CASE

V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, E.V. Glukhov*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Vadim Evgenyevich Gruzdev vadimgru@yandex.ru

Severe chronic pain syndrome with high requirement for opioids is frequently complicated by opioid tolerance, hyperalgesia, and other side effects. Special complications occur during anesthesia for high-injury surgical interventions and in the postoperative period. Perioperative pain management in these patients requires planning, multimodal approach, combination methods, and prevention of complications including specific complications.

This article describes a case of successful surgical treatment of pancreatic cancer in a patient with severe chronic pain syndrome, opioid tolerance, and hyperalgesia. Perioperative period was complicated by high requirement for epidural pain management and use of adjuvants, acute strangulating intestinal obstruction on day 6 of the postoperative period. The authors had to differentiate between pain syndrome and abstinence multiple times and encountered the problem of tachyphylaxis to local anesthetics. Due to thought-out and flexible system of combination multimodal pain management, pain syndrome was relieved, and the patient was discharged in satisfactory condition without the need for opioids.

Keywords: chronic pain syndrome, opioid tolerance, opioid hyperalgesia, tachyphylaxis, multimodal anesthesia, abstinence syndrome, continuous epidural analgesia, elastomeric infusion pump

For citation: Gruzdev V.E., Anisimov M.A., Glukhov E.V. Perioperative pain management in opioid-dependent patient with chronic pain: Current approaches and hidden dangers. Clinical case. MD-Onco 2023;3(1):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-38-47

ВВЕДЕНИЕ

В современных жизненных реалиях непрерывно растет количество пациентов с хронической болью, получающих значимые дозы опиоидов в комплексной терапии болевого синдрома. Данный синдром чаще всего обусловлен основной патологией, требующей операции [1].

Периоперационное ведение пациентов, принимающих медицинские опиаты вследствие хронической боли, является очень сложной задачей для анестезиологов. Применение существующих анестезиологических рекомендаций в этих случаях весьма ограничено, что приводит к высокой частоте развития сильной послеоперационной боли [2]. В свою очередь, это увеличивает количество легочных и сердечно-сосудистых осложнений, а также продолжительность пребывания в стационаре [3, 4].

В настоящее время не существует разработанных на уровне клинических рекомендаций высокого уровня доказательности подходов к ведению анестезии у пациентов с длительным приемом сильнодействующих обезболивающих препаратов на фоне хронического интенсивного болевого синдрома. Основная часть имеющихся рекомендаций – это мнение экспертов, что обуславливает актуальность дальнейшей разработки подходов к решению проблемы [5, 6].

Анестезиологи-реаниматологи имеют возможность эффективного лечения боли при одновременном снижении потребления опиоидов, так как существует множество вариантов предотвращения последующего употребления опиоидов [7, 8].

Последние исследования показывают прямую взаимосвязь между хроническим употреблением опиоидов и ухудшением послеоперационных исходов, включая более высокий уровень боли и потребления обезболивающих препаратов после операции, увеличение продолжительности пребывания в стационаре, длительное восстановление и более высокую частоту осложнений [9].

В настоящее время в мире начала проявляться тенденция к пересмотру места наркотических анальгетиков как препаратов 1-й линии в терапии выраженной хронической боли, но до реализации этих рекомендаций должно пройти время, а работать с такими пациентами нужно уже сейчас [10].

Основными синдромами, обуславливающими проблемы обезболивания у данной категории пациентов, являются:

- психическая зависимость;
- толерантность;
- гипералгезия.

Несмотря на клиническую схожесть, данные проявления имеют различный патогенез и требуют индивидуальных подходов к предотвращению и терапии.

Психическая зависимость характеризуется компульсивным влечением к употреблению наркотиков и обусловлена дисбалансом выработки дофамина на фоне их длительного приема. При наличии хронической боли высокой интенсивности наркотики не так выражено влияют на выработку дофамина и реже вызывают психическое привыкание [11–13].

Толерантность и гипералгезия весьма схожи по своей клинической картине, но лечебная тактика при них отличается, что обусловлено патогенетическим различием. Основным симптом – неконтролируемая боль, резистентная к увеличению дозы анальгетика.

Толерантность к опиоидам развивается в процессе их многократного приема и обусловлена десенситизацией механизмов антиноцицепции. Есть только 2 признанных пути решения проблемы толерантности: увеличение дозы опиата, к которому развилась толерантность, или применение мультимодальной схемы анальгезии с адъювантными препаратами.

Конечно, возможна замена опиата другим опиатом той же группы, но «ротационный» вариант лечения малоприменим в наших условиях как из-за diskutабельности его действенности, так и вследствие неширокого ассортимента опиатов для медицинского применения [14].

Опиоидиндуцированная гипералгезия (ОИГ) развивается на фоне многократного применения опиоида, но боль обусловлена центральной сенситизацией проноцептивных механизмов. Это проявляется диффузным характером (аллодинией) и несоответствием локализации боли ее источнику. Для терапии рекомендуется использовать неопиоидные анальгетики и антагонисты NDMA-рецепторов (кетамин) [15, 16].

Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе ОИГ, включают генетические различия, варианты m-рецепторов, нейронов и глии, сенситизацию нейронов и воспаление. Взаимодействия на геномном уровне, такие как гиперметилирование ДНК и гистонов деацетилазы, могут быть причиной ОИГ. Исследование данных процессов привело к использованию для обезболивания таргетных препаратов, например таких, как L-ацетилкарнитин [17].

План периоперационной терапии опиоидзависимых пациентов

Plan of perioperative therapy for opioid-dependent patients

I	Identify Идентифицировать	Идентифицировать проблему опиоидной зависимости и специфические факторы риска Identify the problem of opioid dependency and specific risk factors
D	Define Определить	Определить план периоперационного обезбоживания, используя мультимодальный подход (анестезиолог, хирург, средний медицинский персонал, члены семьи пациента) Define the plan of perioperative pain management using multimodal approach (anesthesiologist, surgeon, nursing staff, patient's family members)
E	Explore Использовать	Использовать предпочтительные стратегии: мультимодальная анестезия, регионарные и нейроаксиальные техники (если это возможно) Explore preferred strategies: multimodal anesthesia, regional and neuraxial techniques (if possible)
A	Act Действовать	Действовать в соответствии с выбранными принципами, активно предотвращая прорыв боли и возникновение абстиненции Act in accordance to the chosen principles, actively preventing breakthrough pain and abstinence syndrome
L	Look back «Зри в корень»	«Зри в корень»: анализ успешности анальгезии, функционального статуса, побочных эффектов Look back: analyze the successfulness of analgesia, functional status, side effects

Необходимость проведения анестезии у такого больного требует выработки персонализированного подхода к обезболиванию, кроме того, важно предусмотреть альтернативы при возможных осложнениях [18] (и, как будет описано ниже, избежать их не удалось).

Для предотвращения осложнений и проведения адекватной и безопасной анестезии мы разработали план мультимодального обезбоживания, который не противоречит описанному в 2017 г. IDEAL-подходу [1], состоящему из 5 шагов (см. таблицу).

Мультимодальная анестезия (и анальгезия в том числе) – современная методика, предполагающая назначение схемы из нескольких препаратов различных фармакологических групп, что позволяет добиться адекватного обезбоживания за счет рецепторного синергизма и действия лекарств на все компоненты боли (трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию). При этом уменьшаются побочные эффекты каждого из назначаемых препаратов за счет снижения общих дозировок [18]. Эта методика, используемая во время и после операции, будучи персонализированной для пациента, значительно снижает вред, связанный с использованием опиоидов. Также снижаются частота послеоперационных осложнений, продолжительность госпитализации и общие затраты на лечение [19–21].

В день операции согласно принципу мультимодальности перед и во время операции назначаются анальгетики разных групп (парацетамол, ингибитор циклооксигеназы-2, габапентиноид). Это позволяет снизить использование опиоидов на фоне снижения послеоперационной боли. Применение парацетамола снижает также частоту и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты [22]. Ингибиторы

циклооксигеназы-2 (целекоксиб) оказывают минимальное влияние на функцию тромбоцитов и не повышают риск периоперационного кровотечения при их использовании.

Кетамин, вводимый в субанестетических дозах, снижает потребность в опиоидах в первые 24 ч после операции, а адъюванты, такие как магний и внутривенный лидокаин, уменьшают боль и позволяют снизить дозы опиоидов [23–28].

Системное введение опиоидов во время операции не исключается, но использование фентанила должно быть сокращено до необходимого минимума путем применения альтернативных методик и адъювантов. Если у пациента установлена трансдермальная фентаниловая система (пластырь), то рекомендуется ее снять, так как при продолжительном вмешательстве возможны гипотермия, нарушение микроциркуляции, что влечет за собой непредсказуемость поступающей дозы опиоида [1]. Некоторые авторы рекомендуют продолжить системное введение фентанила в соответствующей дозировке, но при этом не рассматривается проведение мультимодальной анестезии [29].

Регионарные методики обезбоживания позволяют снизить потребность в опиоиде, обеспечивают хорошее обезбоживание. Применение интраоперационно разнообразных блоков с использованием современной ультразвуковой навигации дает возможность снизить потребность в системном обезболивании при хирургических вмешательствах [30].

Если речь идет о продолжительных и травматичных операциях, то использование нейроаксиальных продленных методик (эпидуральная анестезия) позволяет надежно и безопасно обезболить пациента на протяжении всего периоперационного периода.

Продленным должно быть и системное послеоперационное обезболивание. Это достигается путем использования эластомерных инфузионных помп с регулируемой скоростью доставки смеси обезболивающих (в том числе опиоидных) препаратов как в эпидуральное пространство, так и системно. При этом желательно иметь модуль, обеспечивающий возможность болюсного введения обезболивающей смеси.

При сочетании всех этих подходов получаем модифицированную персонализированную мультимодальную анестезию, результат ее применения продемонстрирован в представленном клиническом случае [31].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 48 лет, поступил в Клинический госпиталь «Лапино» для плановой операции в объеме дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы за день до вмешательства. Основной диагноз: рак тела поджелудочной железы T4N0M0, состояние после 10 курсов полихимиотерапии по схеме Folfirinox; хронический болевой синдром (ХБС).

Рост пациента 169 см, масса тела 53 кг, индекс массы тела 18,3 кг/м². Со слов пациента, за последние месяцы похудел на 20 кг. В течение последних 4 мес нарастают боли в верхних отделах живота с иррадиацией в спину. Длительно принимает кетонал в ректальных свечах (2–3 в день), анальгин внутримышечно до 3 раз в день, кеторол в таблетках до 3 раз в день. С октября 2022 г. перорально принимает морфин лонг – до 2 таблеток в день, получает внутримышечные инъекции морфина на ночь в сочетании с фентанилом через трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) – 100 мкг/ч. С декабря 2022 г. доза фентанила через ТТС увеличена до 200 мкг/ч, к терапии добавлена Палексия 150 мг/сут. На фоне этой терапии при оценке по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли сохранялись и постепенно нарастали до 5–7 баллов в покое и 8–10 баллов при движениях.

При осмотре: состояние пациента средней степени тяжести, обусловлено стадией основного заболевания, нутритивной недостаточностью и тяжелым ХБС. В сознании, контактен, ориентирован. Жалобы на боли в эпигастрии с иррадиацией по всему животу – до 7 баллов по ВАШ. Тошноты и рвоты не отмечал. В ходе осмотра обращает на себя внимание гиперестезия при прикосновениях. Частота дыхания – 12–16 в минуту, артериальное давление – 110/60 мм рт. ст., пульс – 70 уд/мин. Лабораторные показатели без грубых изменений.

В анамнезе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, злоупотребление алкоголем (ремиссия в течение 2 лет), длительное табакокурение (1/2 пачки в день).

По данным компьютерной томографии от 26.12.2022: поджелудочная железа расположена

обычно, в теле определяется гиповаскулярное образование с нечеткими контурами, размерами 23 × 17 мм. Дистальнее образования вирсунгов проток неравномерно расширен до 4–6 мм. Образование более чем на 50 % диаметра охватывает верхнюю брыжеечную артерию без деформации ее просвета, деформирует верхнюю брыжеечную вену на уровне конfluence. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована.

Мы констатировали у пациента тяжелый ХБС с опиоидной толерантностью и гипералгезией, исходным источником которого являлась местно-распространенная опухоль поджелудочной железы. Длительность постоянного приема опиоидов – 3 мес. Ввиду компьютерно-томографической картины операбельность опухоли была сомнительна, и пациенту было отказано в хирургическом лечении в двух ведущих онкологических клиниках. Предполагалось предпринять попытку радикальной операции, а в случае невозможности радикального вмешательства – выполнить паллиативное с нейролизисом чревного сплетения.

Основные задачи (продиктованные наличием ХБС), которые нам предстояло решить:

- 1) уменьшение интенсивности боли путем применения мультимодального подхода;
- 2) интраоперационная анестезия без значимого ухудшения течения ХБС;
- 3) недопущение наращивания опиоидной нагрузки;
- 4) постепенное сокращение дозы опиоидов;
- 5) предотвращение синдрома опиоидной абстиненции и постепенный переход на пероральный прием минимального количества анальгетиков.

Согласно методике, принятой в нашей клинике, для преодоления опиоидной толерантности и гипералгезии подключена внутривенная эластомерная помпа (300 мл) в составе: лидокаин 5 мг/мл + кетамин 0,5 мг/мл + нефопам 0,2 мг/мл + ондансетрон 0,2 мг/мл; скорость введения – 14 мл/ч. Дополнительно назначены: парацетамол 1 г внутривенно 3 раза в день, габапентин 300 мг перорально на ночь и в 7 ч утра, цефексид 200 мг на ночь и в 7 ч утра. Через час от начала терапии интенсивность боли уменьшилась – в покое до 4–5 баллов по ВАШ, появилась сонливость; скорость внутривенного обезболивания уменьшена до 10 мл/ч, что соответствовало 1 мг/кг/ч по лидокаину, 0,1 мг/кг/ч по кетамину.

На следующее утро пациенту предстояла травматичная операция, и, следуя нашей стратегии, мы надеялись на существенное влияние операции как фактора, устраняющего источник болевого синдрома, и на лечебное действие эпидурального обезболивания (ЭО).

По прибытии в операционную седации не отмечалось (уровень 2 по шкале Ramsay), боль оценивалась пациентом в 5–6 баллов по ВАШ. На уровне Th₈₋₉ установлен эпидуральный катетер (ЭК). ТТС с фентанилом 200 мкг/ч удалена ввиду непредсказуемости

биодоступности в условиях длительного оперативного вмешательства.

После индукции 100 мкг фентанила и 150 мг пропофола – интубация и дальнейшее поддержание анестезии ингаляционно севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией 0,8–1,2, внутривенно дробно фентанилом (300 мкг суммарно). Продолжалось внутривенное введение вышеописанной смеси для системного внутривенного обезболивания со скоростью 10 мл/ч. В эпидуральное пространство проводилась инфузия смеси (ропивакаин 2 мг/мл, фентанил 2 мкг/мл, адреналин 2 мкг/мл) с постоянной скоростью 6 мл/ч. Дополнительное обезболивание – парацетамол 1000 мг внутривенно. Проводился стандартный интраоперационный мониторинг: течение анестезии было стабильным.

Выполнена плановая операция: дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, оментэктомия, нейтролизис чревного сплетения.

Нейтролизис выполнен 20 мл 96 % раствора этилового спирта. Продолжительность операции составила 5 ч, анестезии – 6 ч. Кровопотеря составила 500 мл, инфузия – 3050 мл, диурез – 500 мл без стимуляции. По окончании операции: уровень лактата – 2,0 ммоль/л, BE – 3,4 ммоль/л, гемоглобин – 111 г/л. После декураризации (атропин + прозерин) и достижения TOF >90 % пациент экстубирован (через 5 мин после завершения операции).

Собрана и подключена новая внутривенная помпа: фентанил 8 мкг/мл + кетамин 0,5 мг/мл + лидокаин 10 мг/мл + нефопам 0,2 мг/мл + ондансетрон 0,2 мг/мл со скоростью 8 мл/ч, что соответствовало 64 мкг/ч фентанила, 1,5 мг/кг/ч лидокаина, 0,075 мг/кг/ч кетамина.

Сразу после операции болевой синдром (БС) сохранился в пределах 4–5 баллов с постепенным усилением, что потребовало постепенного увеличения скорости как ЭО, так и внутривенного обезболивания до 10 мл/ч (фентанил внутривенно 80 мкг/ч, эпидурально 20 мкг/ч) в сочетании с плановым назначением парацетамола (4 г/сут) и облегчением БС после дополнительной седации дексметомидином 0,3 мкг/кг/ч (по шкале RASS –3 балла).

Через сутки после плановой операции в связи с нарастанием БС и подозрением на неадекватную работу ЭК он был переустановлен с кратковременным эффектом (6–8 ч), после чего необходимая скорость ЭО вновь выросла до 10–12 мл/ч. Сохранялась потребность в терапии дексметомидином, который уменьшал интенсивность боли на 1–2 балла.

Со вторых суток ввиду роста уровня печеночных ферментов и билирубина терапия парацетамолом прекращена, добавлен антидепрессант мirtазапин 7,5 мг на ночь. Нестероидные противовоспалительные средства в течение всего периода не применялись

в связи с наличием противопоказаний (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, печеночная дисфункция).

К вечеру 3-х суток БС контролировался мульти-модальным обезболиванием, однако отмечались эпизоды прорывной боли до 7–8 баллов по ВАШ, в связи с этим концентрация ропивакаина в эпидуральной смеси была увеличена до 0,4 %, что позволило уменьшить скорость ЭО до 10 мл/ч, при этом БС оценивался в 2–5 баллов по ВАШ. По-прежнему продолжались седация дексметомидином 0,3 мкг/кг/ч (по RASS –2/–3 балла), внутривенная анальгезия 8 мл/ч.

На 4–5-е сутки пациент в сознании, контактен, ориентирован, несколько негативистичен. Жалуется на ноющую боль в области послеоперационной раны (2–5 баллов по ВАШ) на фоне ЭО 8–12 мл/ч и внутривенной анальгезии 6–8 мл/ч в сочетании с седацией дексметомидином 0,3 мкг/кг/ч (по RASS –2/–3 балла). Периодически отмечались эпизоды усиления боли на 2–3 балла (до 5 баллов по ВАШ), требующие болюсного введения лидокаина 40–60 мг в эпидуральное пространство, что уменьшало боли до 2–3 баллов по ВАШ. Клинико-лабораторных данных, указывающих на острую хирургическую патологию, нет. Пероральное сипинговое питание без диспепсии. Перистальтика выслушивается, газы отходят. Витальные функции стабильны. Пациент встает с кровати, активно реабилитируется.

На 6-е сутки в утренние часы состояние пациента с резкой отрицательной динамикой: появилась обильная рвота без тошноты, значительно усилился БС в животе, не поддающийся терапии (7–10 баллов по ВАШ). Внутривенная анальгезия – 14 мл/ч, ЭО (фентанил 2 мкг/мл + ропивакаин 4 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл) – 14 мл/ч. Клиническая картина высокой кишечной непроходимости. В условиях сочетанной анестезии выполнены экстренная релапаротомия, ликвидация странгуляционной кишечной непроходимости, назоинтестинальная интубация. При поступлении из экстренной операционной боли на уровне 3–5 баллов. Эпидуральная «усиленная смесь» – 10 мл/ч, внутривенная анальгезия – 8 мл/ч. Через 7 ч потребность в ЭО постепенно возросла до 14 мл/ч, болюсы лидокаина – без значимого эффекта. Наравивание внутривенной анальгезии – без существенного эффекта. ЭК на грудном уровне переустановлен на уровень ниже – Th₉₋₁₀. Продолжено ЭО «усиленной смесью» – без значимого эффекта. Данных, подтверждающих острую хирургическую патологию, нет.

Ввиду неэффективности обезболивания заподозрена тахифилаксия к местным анестетикам; введение смеси, содержащий местный анестетик в ЭК на уровне Th₉₋₁₀ прекращено. Мы изменили состав внутривенного обезболивания, исключив из него лидокаин (фентанил 4 мкг/мл + кетамин 0,5 мг/мл + нефопам

0,2 мг/мл + ондансетрон 0,2 мг/мл), – 6 мл/ч. На уровне L₂₋₃ установлен ЭК, введено 5 мг морфина с хорошим эффектом – уменьшение боли до 3–4 баллов по ВАШ. К терапии добавлен атипичный нейролептик кветиапин (50 мг/сут), увеличена доза дексметомидина (по RASS – 3 балла). Анальгезия эпидуральным морфином продолжалась 24 ч (3 введения с суммарной дозой 20 мг) и была очень эффективной. После перерыва в использовании грудного ЭК в 24 ч (7-е сутки) инфузия в него возобновлена на 8-е сутки «стандартной смесью» (ропивакаин 2 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл + фентанил 2 мкг/мл) со скоростью 6 мл/ч, что в первый же час привело к быстрому регрессу боли до 1–3 баллов по ВАШ. В течение 8-х суток ЭК на поясничном уровне удален. К 9-м суткам удалось сократить дозу ЭО до 4–6 мл/ч, внутривенной анальгезии – до 6 мл/ч, при этом БС оценивался в 1–3 балла по ВАШ. Доза фентанила – 24 мкг/ч внутривенно + 8–12 мкг/ч эпидурально, кетамин – 0,06 мг/кг/ч. Седация дексметомидином 0,2 мкг/кг/ч (по RASS – 2/–3 балла). Явления гиперальгезии значительно регрессировали.

На 10-е сутки пациент в стабильном состоянии переведен в хирургическое отделение. БС купирован на фоне минимальной скорости ЭО (4 мл/ч) и внутривенного обезболивания (4 мл/ч). Доза фентанила – 16 мкг/ч внутривенно + 8 мкг/ч эпидурально, кетамин – 0,04 мг/кг/ч. Седация дексметомидином прекращена. Терапия кветиапином сокращена до 37,5 мг. Продолжена терапия антидепрессантом мirtазапином – 15 мг перорально на ночь. Возобновлена пероральная терапия габапентином – 200 мг 3 раза в день.

На 11-е сутки состояние пациента стабильное, удален назоинтестинальный зонд. Болевой синдром – 0–2 балла по ВАШ. Эпидуральная анальгезия прекращена, ЭК удален. Внутривенное обезболивание остановлено. К терапии добавлен цефекоксиб – 200 мг 2 раза в день.

С 12-х суток доза кветиапина сокращена до 25 мг на ночь. Болевой синдром – 0–2 балла по ВАШ.

Пациент выписан из клиники на 16-е сутки без БС на таблетированном приеме препаратов (цефекоксиб + габапентин + мirtазапин).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические болевые синдромы могут быть разными по клиническому сценарию: имеют значение продолжительность, источник боли, предшествующая терапия и множество других факторов. Многообразие клинических ситуаций определяет невозможность унифицированной терапии, подходящей большинству. Тем не менее в повседневной работе мы придерживаемся следующей стратегии терапии ХБС:

- интенсивная мультимодальная анальгезия со стремлением сократить интенсивность боли до нуля;
- выявление основного источника боли;

- интервенционные методики устранения основного источника боли;
- сокращение доли опиоидов, парентеральных препаратов, подбор таблетированных средств;
- психологическая реабилитация пациента в отношении восприятия остаточной боли или последствий оперативного вмешательства.

В представленном случае мы видим сочетание как минимум 4 факторов, влияние каждого из которых трудно выразить количественно:

- толерантность к опиоидам и ОИГ;
- абстинентный опиоидный синдром;
- синдром тахифилаксии к местным анестетикам;
- острая странгуляционная кишечная непроходимость.

Опиоидная толерантность. ОИГ. Следуя рекомендациям профессионального сообщества, при наличии у пациента ТТС с опиоидом интраоперационно ее целесообразно снять, так как биодоступность при длительных и травматичных операциях оказывается непредсказуемой: меняются температура, степень гидратации и периферического кровообращения в зоне ТТС [32, 33]. Целесообразен переход на внутривенное введение с учетом исходной дозы опиоида и потенцирования его эффектов общими анестетиками. Результаты клинических испытаний с использованием ТТС с фентанилом для послеоперационного обезболивания продемонстрировали высокую частоту выраженного угнетения дыхания, поэтому данный способ для применения не рекомендован [34].

Согласно стратегии отмены опиоидных препаратов, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2018 г., при длительном использовании (более 1 мес) дозу снижают на 10 % в неделю, учитывая высокий риск физической зависимости и абстинентного синдрома. Однако если причина боли при злокачественной опухоли эффективно устраняется с помощью противоопухолевого лечения (например, хирургической операции или химиотерапии), то существует возможность сократить или прекратить применение опиоидов. Если возникают признаки синдрома отмены (например, тяга к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия, гусиная кожа), дозу препарата следует увеличить до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10 % каждые 2 нед [35].

С учетом исходной дозы принимаемых опиоидов, высокотравматичной плановой операции, а также острой хирургической патологии, развившейся на 6-е сутки послеоперационного периода, высокая потребность в опиоидах не вызывала у нас сомнений. Тем не менее ввиду радикальности плановой терапии, выполненного нейролизиса чревного сплетения, применения эпидуральной анальгезии и множества

адъювантов определить оптимальную дозу фентанила и темпы ее уменьшения было крайне затруднительно. Мы можем лишь утверждать, что болюсное внутривенное введение фентанила, как и увеличение базовой скорости внутривенного обезболивания, существенно не уменьшало интенсивности болевого синдрома. Поэтому мы постепенно уменьшали скорость (дозу) внутривенного обезболивания, основным компонентом которого был фентанил. Роль адъювантов заключалась в преодолении ОИГ и уменьшении потребности в опиоидах. Очевидная гипералгезия, проявляющаяся прорывом боли спастического характера при перистальтике кишечника, при прикосновениях сохранялась до 8–9-х суток послеоперационного периода, когда скорость введения фентанила снизилась до 24 мкг/ч. В то же время мы не можем исключать, что скорость снижения дозы фентанила была слишком быстрой, и это могло вызвать абстинентный опиоидный синдром.

Абстинентный синдром. В пользу предположения о роли абстиненции в клинической картине говорит факт наличия абдоминальных болей, активной перистальтики кишечника с первых суток после операции, хорошего эффекта от применения дексметомидина (с 1-х по 10-е сутки послеоперационного периода) в сочетании с атипичным нейролептиком кветиапином (с 6-х по 14-е сутки послеоперационного периода). Известно, что дексметомидин может использоваться для лечения наркозависимости. Описано применение дексметомидина для быстрой опиоидной детоксикации, отмены кокаина и ятрогенно-индуцированной толерантности к бензодиазепинам и опиоидам после длительной седации [36, 37]. Однако эффект дексметомидина в потенцировании обезбоживания в настоящее время не оспаривается и является основанием для его использования в схемах мало- и безопиоидных анестезий, послеоперационного обезбоживания [38–41]. В послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии потребность в наркотических анальгетиках может снижаться на 50 %, если пациенты получают инфузию дексметомидина, по сравнению с плацебо [42].

Тахифилаксия. Несмотря на то что мы применили в данной ситуации большинство современных методов, направленных на предотвращение и терапию осложнений, обусловленных хроническим приемом опиоидов, избежать их не удалось.

Основным, хотя и вполне ожидаемым, «сюрпризом» явилось развитие у пациента тахифилаксии к местным анестетикам. Это редкое, но достаточно известное явление, описанное еще в середине прошлого века [43].

Длительная эпидуральная анальгезия, продолжительность которой была продиктована развитием хирургических осложнений и повторной операцией, создала условия для формирования тахифилаксии к местным анестетикам. Исходя из этого пред-

положения, мы прекратили введение обезболивающей смеси в грудной ЭК, сменили состав внутривенного обезбоживания, исключив из него лидокаин, и установили ЭК на поясничном уровне, введя в него морфин. Анальгезия эпидуральным морфином продолжалась 24 ч и была очень эффективной. После перерыва в использовании грудного ЭК в 24 ч инфузия «стандартной смеси» (ропивакаин 2 мг/мл + адреналин 2 мкг/мл + фентанил 2 мкг/мл) со скоростью 6 мл/ч в первый же час привела к быстрому регрессу боли до 0–3 баллов по ВАШ.

Тахифилаксия к местным анестетикам – клиническое явление, при котором повторная инъекция одной и той же дозы приводит к снижению эффективности. Тахифилаксия была описана во время нейроаксиальных блокад и периферических нервных блоков как для амидных (лидокаин), так и для эфирных (новокаин) местных анестетиков.

Локальная анестетическая недостаточность в месте приложения действия, по-видимому, отражает сочетание фармакокинетических и фармакодинамических факторов. Фармакокинетические факторы включают:

- увеличение местного кровотока, приводящее к ускоренному удалению препарата;
- местный ацидоз тканей, приводящий к большей доле препарата в кислой форме, которая плохо проникает через клеточную мембрану;
- местный отек тканей, который затрудняет проникновение анестетика к нерву.

Подтверждает эту гипотезу старая методика ощелачивания раствора местного анестетика гидрокарбонатом натрия, которая описана в медицинской литературе и действительно приводила к клиническому успеху [44].

Фармакодинамические факторы включают влияние воспаления как на периферическую сенсibilизацию нервов, так и на центральную сенсibilизацию спинного мозга [45, 46]. Интересной клинической особенностью тахифилаксии к локальным анестетикам является ее зависимость от интервала дозирования. Парадокс в том, что если интервалы дозирования достаточно короткие и прорывов боли нет, то тахифилаксия не развивается. И, наоборот, более длительные периоды дискомфорта пациента перед повторным введением анестетика ускоряют развитие тахифилаксии. Данный факт подтверждает центральный механизм тахифилаксии посредством сенсibilизации спинного мозга [45].

В описанном клиническом случае принятое решение изменить методику нейроаксиального обезбоживания на эпидурально-вводимый опиоид в течение суток привело к восстановлению клинического эффекта местных анестетиков и значимой редукции проявлений тахифилаксии.

Терапия ХБС. В рамках стратегии терапии ХБС нам удалось полностью купировать болевой синдром (8-е сутки послеоперационного периода), отказаться от опиоидов (10-е сутки послеоперационного периода), перейти на таблетированные препараты (целекоксиб + габапентин + миртазапин) и выписать пациента для продолжения лечения.

ВЫВОДЫ И ПРИГЛАШЕНИЕ К ДИСКУССИИ

Послеоперационное обезболивание в случае операции у опиоидзависимого пациента должно быть комбинированным и продленным. Мультиmodalный принцип анестезии должен быть соблюден как при проведении нейроаксиального, так и системного обезболивания. Значимым является и непрерывный способ доставки препаратов. Это достигается путем применения эластомерных инфузионных помп с регулируемой скоростью введения смеси обезболивающих препаратов как в эпидуральное пространство, так и системно. Оба этих пути доставки должны содержать опиоиды, так как мультиmodalное обезболивание уменьшает потребность в опиатах, но не позволяет сразу предупредить развитие симптомов

отмены, даже если хирургически удален источник болевой импульсации. Главное, чего мы хотим добиться, – это полноценное обезболивание с исключением значимых прорывов боли. Для этого должна быть предусмотрена возможность болюсного введения смеси как эпидурально, так и системно.

Применив все эти подходы, мы получаем модифицированную мультиmodalную анестезию, которая в данном случае явилась, по нашему мнению, методикой выбора для конкретного пациента. Разрабатывая подходы к обезболиванию в каждом конкретном случае, необходимо предусмотреть возможность динамичного перехода на альтернативный способ анальгезии с учетом возможных хирургических осложнений и особенностей, вызванных исходной зависимостью больного.

Мы не претендуем на безупречность выбора стратегии и тактики периоперационного обезболивания у данного пациента. С нетерпением ждем комментариев и предложений коллег, так как необходимость в обезболивании операций у больных с длительным интенсивным болевым синдромом на фоне приема сильнодействующих обезболивающих препаратов – интересная и злободневная задача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coluzzi F., Bifulco F., Cuomo A. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:1163–73. DOI: 10.2147/TCRM.S141332
- Fanelli A., Ruggeri M., Basile M. et al. Activity-based costing analysis of the analgesic treatments used in postoperative pain management in Italy. *Minerva Med* 2016;107(1):1–13.
- Coluzzi F., Mattia C., Savoia G. et al. Postoperative pain surveys in Italy from 2006 and 2012: (POPSI and POPSI-2). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(22):4261–9.
- Meissner W., Coluzzi F., Fletcher D. et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin* 2015;31(11):2131–43. DOI: 10.1185/03007995.2015.1092122
- Paschakis Z., Potter M.L. GE. Acute pain management for inpatients with opioid use disorder. *Am J Nurs* 2015;115(9):24–32. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000471243.30951.92
- Shah S., Kapoor S., Durkin B. Analgesic management of acute pain in the opioid-tolerant patient. *Curr Opin Anesthesiol* 2015;28(4):398–402. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000218
- Soffin E.M., Lee B.H., Kumar K.K., Wu C.L. The prescription opioid crisis: role of the anaesthesiologist in reducing opioid use and misuse. *Br J Anaesth* 2019;122(6):e198–e208. DOI: 10.1016/j.bja.2018.11.019
- Oliver J., Coggins C., Compton P. et al. American Society for Pain Management nursing position statement: pain management in patients with substance use disorders. *J Addict Nurs* 2012;23(3):210–22. DOI: 10.1097/JAN.0b013e318271c123
- McAnally H. Rationale for and approach to preoperative opioid weaning: a preoperative optimization protocol. *Periop Med (Lond)* 2017;6:19. DOI: 10.1186/s13741-017-0079-y
- Dowell D., Ragan K.R., Jones C.M. et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep* 2022;71(3):1–95. DOI: 10.15585/mmwr.rr7103a1
- Maremmanni I., Gerra G., Ripamonti I.C. et al. The prevention of analgesic opioids abuse: expert opinion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(21):4203–6.
- Vadivelu N., Lumermann L., Zhu R. et al. Pain control in the presence of drug addiction. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(5):35. DOI: 10.1007/s11916-016-0561-0
- Niikura K., Narita M., Butelman E.R. et al. Neuropathic and chronic pain stimuli downregulate central μ -opioid and dopaminergic transmission. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31(7):299–305. DOI: 10.1016/j.tips.2010.04.003
- Romualdi P., Candeletti S. The opioid system. In: *General and Molecular Pharmacology "Principles of drug action"*. Ed. by F. Clementi, G. Fumagalli. NJ: Wiley, 2015. P. 572–584.
- Lee M., Silverman S.M., Hansen H. et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14(2):145–61.
- Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A. et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17(2):131–57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
- Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gavériaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029
- Груздев В.Е., Анисимов М.А. Мультиmodalный непрерывный подход к обезболиванию онкологических пациентов (первый опыт клиники). *MD-Onco* 2022;2(1):33–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38
- Груздев В.Е., Анисимов М.А. Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience). *MD-Onco* 2022;2(1):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38

19. Martinez V., Beloeil H., Marret E. et al. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2017;118(1):22–31. DOI: 10.1093/bja/aew391
20. Nguyen L.C., Sing D.C., Bozic K.J. Preoperative reduction of opioid use before total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(9 Suppl):282–7. DOI: 10.1016/j.arth.2016.01.068
21. Long D.R., Lihn A.L., Friedrich S. Association between intraoperative opioid administration and 30-day readmission: a pre-specified analysis of registry data from a healthcare network in New England. *Br J Anaesth* 2018;120(5):1090–102. DOI: 10.1016/j.bja.2017.12.044
22. Doleman B., Read D., Lund J.N., Williams J.P. Preventive acetaminophen reduces postoperative opioid consumption, vomiting, and pain scores after surgery: systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(6):706–12. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000311
23. Bell R.F., Dahl J.B., Moore R.A., Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2
24. Avidan M.S., Maybrier H.R., Abdallah A.B. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017;390(10091):267–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31467-8
25. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55(11):1183–94. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318259bcd8
26. Weibel S., Jokinen J., Pace N.L. et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016;116(6):770–83. DOI: 10.1093/bja/aew101
27. Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub2
28. De Oliveira G.S. Jr., Castro-Alves L.J., Khan J.H., McCarthy R.J. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119(1):178–90. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318297630d
29. Mitra S., Sinatra R.S. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 2004;101(1):212–27. DOI: 10.1097/00000542-200407000-00032
30. Kessler J., Marhofer P., Hopkins P.M., Hollmann M.W. Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *Br J Anaesth* 2015;114(5):728–45. DOI: 10.1093/bja/aeu559
31. Thota R.S., Ramkiran S., Garg R. et al. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35(4):441–52. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_128_19
32. Kopf A., Banzhaf A., Stein C. Perioperative management of the chronic pain patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19(1):59–76.
33. Rozen D., Grass G.W. Perioperative and intraoperative pain and anesthetic care of the chronic pain and cancer pain patient receiving chronic opioid therapy. *Pain Pract* 2005;5(1):18–32. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2005.05104.x
34. Sandler A.N., Baxter A.D., Katz J. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology* 1994;81(5):1169–80. DOI: 10.1097/00000542-199411000-00010
35. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: WHO, 2018.
36. Maccioli G.A. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003;98(2):575–7. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00041
37. Baddigam K., Russo P., Russo J., Tobias J.D. Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. *J Intensive Care Med* 2005;20(2):118–23. DOI: 10.1177/0885066604273481
38. Hall J.E., Uhrich T.D., Barney J.A. et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90(3):699–705. DOI: 10.1097/00000539-200003000-00035
39. Feld J.M., Hoffman W.E., Stechert M.M. et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006;18(1):24–8. DOI: 10.1016/j.jclinane.2005.05.009
40. Bakhamees H.S., El-Halafawy Y.M., El-Kerdawy H.M. et al. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anesthesiol* 2007;19(3):537–51.
41. Dholakia C., Beverstein G., Garren M. et al. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1556–9. DOI: 10.1007/s11605-007-0290-0
42. Venn R.M., Bradshaw C.J., Spencer R. et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54(12):1136–42. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x
43. Bromage P.R., Pettigrew R.T., Crowell D.E. Tachyphylaxis in epidural analgesia: I. Augmentation and decay of local anesthesia. *Survey Anesthesiol* 1971;15(5):466–73.
44. Capogna G., Celleno D., Laudano D., Giunta F. Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Reg Anesth* 1995;20(5):369–77. PMID: 8519712
45. Liu S.S. Local anesthetics: clinical aspects. In: *Essentials of pain medicine and regional anesthesia* (second edition). Ed. by T.H. Benzon, S.N. Raja, R.E. Molloy et al. Churchill Livingstone, 2005. P. 558–565. DOI: 10.1016/B978-0-443-06651-1.50071-X
46. Cairns B.E., Gambarota G., Dunning P.S. et al. Activation of peripheral excitatory amino acid receptors decreases the duration of local anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98(2):521–9. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00035

Вклад авторов

В.Е. Груздев: анализ данных литературы, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентом;

М.А. Анисимов: анализ данных литературы, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентом, сбор и анализ клинических данных;

Е.В. Глухов: непосредственная работа с пациентом, сбор и анализ клинических данных.

Authors' contributions

V.E. Gruzdev: analysis of literature data, article writing, direct work with the patient;

M.A. Anisimov: analysis of literature data, article writing, direct work with the patient, collection and analysis of clinical data;

E.V. Glukhov: direct work with the patient, collection and analysis of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

Е.В. Глухов / E.V. Gluhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.