

12. Dionesov S. M. Pain and its effects on people and animals. Moscow: Medgiz; 1963.
13. Brown J. G., Weiskopf R. B., Eger E. I. 2nd et al. Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology*. 1989; 70 (2): 293—8.
14. Yeager M. P., Carli F. Anesthesia and surgical outcomes: an orphean ambition. *Region. Anesth. Pain Med.* 2004; 29 (6): 515—9.
15. Peters M. L., Sommer M., de Rijke J. M. et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann. Surg.* 2007; 245 (3): 487—94.
16. Ip H. Y., Abrishami A., Peng P. W. et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009; 111 (3): 657—77.
17. Aasvang E. K., Hansen J. B., Kehlet H. Can preoperative electrical nociceptive stimulation predict acute pain after groin herniotomy. *J. Pain*. 2008; 9 (10): 940—4.
18. Bisgaard T., Klarskov B., Rosenberg J., Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001; 90 (3): 261—9.
19. Caumo W., Schmidt A. P., Schneider C. N. et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46 (10): 1265—71.
20. Janssen K. J., Kalkman C. J., Grobbee D. E. et al. The risk of severe postoperative pain: Modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (4): 1330—9.

Поступила 10.06.12

© А. М. ОВЕЧКИН, И. В. ЕФРЕМЕНКО, 2013

УДК 615.211.03:617-089.168.1

А. М. Овечкин, И. В. Ефременко

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ, ОСНОВАННАЯ НА ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИХ НА NMDA-РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС

ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

PHARMACOTHERAPY FOR ACUTE POSTOPERATIVE PAIN BASED ON USE OF NMDA-ASSOCIATED DRUGS

Ovechkin A.M., Efremenko I.V.

Sechenov First State Medical University

Опиоидная анальгезия (в частности, внутривенное введение морфина в режиме "анальгезия, контролируемая пациентом") продолжает оставаться "золотым" стандартом послеоперационного обезболивания в большинстве европейских клиник. Однако не так давно масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в клиниках Центральной и Южной Европы, в очередной раз выявило неудовлетворительное качество обезбоживания как в плановой, так и в экстренной хирургии [3]. Отсюда очевидна необходимость принятия неотложных мер по его улучшению. Следует признать, что возможности традиционных методов анальгезии в значительной степени исчерпаны, не говоря уже о возрастающих чуть ли не с каждым годом сложностях назначения опиоидных анальгетиков в российских клиниках.

По мнению ряда зарубежных специалистов, послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков ассоциируется с увеличением числа осложнений послеоперационного периода, а также со стоимостью пребывания пациента в клинике [37, 64].

Известный специалист в области патофизиологии периоперационного периода, датский хирург Х. Келет, неоднократно высказывал идеи о необходимости разработки безопиоидных или практически безопиоидных методик послеоперационного обезбоживания, использование которых способствует ранней послеоперационной реабилитации пациентов [20, 21].

На сегодняшний день доказано, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную систему, но и вызывают стойкую активацию проноцицептивной системы [27], которая проявляется центральной сенситизацией. Основой активации является возбуждение аминокислот (глутамат и аспарат) на уровне N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов [32]. Воздействие на μ -опиоидные рецепторы инициирует активацию NMDA-рецепторов за счет удаления блокирующих ионов Mg^{2+} из рецепторных каналов. Этому процессу способствует активация протеинкиназы С. Последующее увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в свою очередь стимулирует протеинкиназу С, приводя к стойкому повышению глутаматовой синаптической активности. Обусловленная этим фактором активация проноцицептивной системы превосходит по своей интенсивности активность ноцицептивных тормозных систем. Таким образом, опиоидные анальгетики сами способны индуцировать отсроченную гиперальгезию вплоть до развития аллодинии — болевого восприятия неболевых стимулов.

Можно сказать, что опиоиды оказывают на ноцицепцию 2 противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гиперальгезией.

Появляется все больше данных, свидетельствующих, что даже непродолжительное введение опиоидных анальгетиков (особенно короткого действия) может сопровождаться развитием острой толерантности к ним, с прогрессивным снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз [5, 25]. Этот факт подтверждается исследованием, в которое были включены пациентки, перенесшие абдоминальную гистерэктомию в условиях спинальной анестезии [65]. Таким образом, был исключен фактор интраоперационной активации NMDA-рецепторов хирургической травмой. Анестезия была адекватной и пациентки не нуждались в дополнительном обезболивании. Однако внутривенное введение фентанила по ходу операции (3 болюса по 0,1 мг) приводило к формированию клинически значимой острой толерантности к опиоидам, которая проявлялась существенным повышением послеоперационной потребности в обезболивании морфином по сравнению с контрольной группой.

В другом исследовании было впервые показано, что степень гиперальгезии зависит от величины интраоперационной дозы опиоидного анальгетика [19]. Площадь зоны гиперальгезии, определенная при помощи волосков Фрея, была достоверно больше у пациентов, перенесших обширные абдоминальные операции и получивших большую дозу ремифентанила (0,4 мкг/кг/мин), в сравнении с группой, которой препарат вводился в меньшей дозе (0,05 мкг/кг/мин). У ряда пациентов первой группы наблюдалось развитие аллодинии и у всех — повышенная потребность в морфине.

Развитие опиоидиндуцированной гиперальгезии можно объяснить различными механизмами. Помимо активации NMDA-механизмов ноцицептивной системы, к ним относятся: экстенсивное воздействие на μ -опиоидные рецепторы, опиоидиндуцированная дисрегуляция циклического аденозинмонофосфатного пути, выброс диорфина на спинальном уровне.

Каким же образом бороться с опиоидиндуцированной гиперальгезией? Активация NMDA-рецепторов спинного мозга является ключевым фактором в генезе острой и хронической боли. Опиоидные анальгетики в любом случае обеспечивают только антиноцицептивный эффект, но не препятствуют развитию гиперальгезии.

Первым шагом к повышению качества периоперационного обезбоживания должно являться обобщение и внедрение в клиническую практику имеющихся данных доказательной медицины о целесообразности применения в схемах послеоперационного обезбоживания препаратов, оказывающих воздействие на NMDA-рецепторный комплекс. В обзоре мы рассмотрим воз-

возможности использования в этом качестве кетамина, габапентина и сульфата магния.

NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспарат. Структурно NMDA-рецептор представляет собой гетеротетрамер двух субъединиц — NR1 и NR2. В неактивированной форме канал рецептора закрыт ионом магния. Ион магния удаляется при деполяризации постсинаптической мембраны, на которой находится рецептор. Одновременно с этим для функционирования рецептора должен поступить в синаптическую щель глутамат. Такая активация рецептора вызывает открытие ионного канала, неселективного к катионам, что ведет к притоку в клетку Na^+ и в небольшом объеме Ca^{2+} , а K^+ покидает клетку. Ионы кальция, вошедшие через канал, активируют протеинкиназу CaMK-II.

Кетамин

Ряд зарубежных специалистов утверждают, что сегодня можно говорить о принципиально новой роли кетамина в анестезиологии [9, 26]. Чем обусловлена эта роль? Препарат был синтезирован еще в 1962 г., однако свойства неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, способного препятствовать развитию гипералгезии, были выявлены у него лишь в 1990 г. Кетамин связывается с фенциклидиновыми рецепторами внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторов. Таким образом, он препятствует формированию гипервозбудимости спинальных нейронов, подавляя прогрессирующее повышение числа ноцицептивных нейрональных ответов (феномен "взвинчивания" нейрональной активности, в англоязычной литературе — "wind-up"), снижая временную потенциацию и суммацию боли [18]. При уже сформировавшейся сенситизации кетамин уменьшает обусловленные активацией NMDA-рецепторов изменения трансмиссии ноцицептивных стимулов, и таким образом препятствует развитию гипералгезии.

Продемонстрировано, что внутривенная инфузия кетамина в течение 3 сут после операции уменьшает зону механической гипералгезии вокруг операционной раны на протяжении 7 сут наблюдения у пациентов, перенесших нефрэктомиию [50], т. е. эффект нельзя объяснить собственно анальгетическим действием препарата, а именно его превентивным влиянием в отношении формирования гипералгезии.

В другом исследовании была установлена прямая зависимость между площадью зоны гипералгезии в первые 72 ч после операций на толстом кишечнике и наличием, а также интенсивностью болевых ощущений спустя 1 мес, 6 мес и 1 год [8]. Авторы делают вывод, что использование относительно больших доз опиоидных анальгетиков короткого действия без добавления малых доз кетамина, уменьшающего площадь зоны гипералгезии, опасно формированием хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС).

Стоит ли ограничить показания к превентивному назначению кетамина операциями низкой и средней травматичности? Иная точка зрения была высказана в исследовании, посвященном количественному и качественному анализу эффективности использования малых доз кетамина в качестве адьюванта послеоперационной опиоидной аналгезии [51]. При анализе результатов 37 исследований (2385 пациентов) добавление малых доз кетамина к стандартной опиоидной аналгезии было признано целесообразным в 54% случаев. При этом авторы подчеркнули, что при лапароскопических и артроскопических хирургических вмешательствах, тонзилэктомиях стандартное послеоперационное назначение комбинации НПВС + парацетамол + инфильтрация местными анестетиками позволяет успешно решить проблему послеоперационной боли. В этих ситуациях целесообразность добавления кетамина неочевидна. Авторы считают, что она выше после обширных травматичных операций, когда в послеоперационном периоде требуется назначение значительных доз опиоидных анальгетиков.

Исследовано влияние кетамина и продленной эпидуральной аналгезии на величину зоны гипералгезии у пациентов, перенесших резекции толстого кишечника по поводу злокачественных новообразований [26]. Введение кетамина предусматривало первичный болюс 0,5 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,25 мг/кг/ч. В группах, где проводилась ЭА + кетамин, площадь гипералгезии на всех этапах исследования не превышала 5—10 см². Через 1 и 6 мес после операции в этой группе остаточные болевые ощущения сохранялись у 62 и 48% пациентов соответственно. Не имели никаких болевых ощущений

пациенты, у которых ЭА была начата до разреза и продолжена в течение 72 ч послеоперационного периода.

В группе, получавшей кетамин, но не получавшей ЭА, через 24 ч после операции зона гипералгезии составляла около 10 см², через 48 и 72 ч — 75 и 155 см² соответственно. Авторы сделали вывод, что оптимальным является сочетание интра- и послеоперационной ЭА с внутривенной инфузией кетамина.

В другом исследовании пациентам, перенесшим операции по поводу рака легких, проводилась эпидуральная инфузия ропивакаина и морфина в течение 2 сут [52]. Пациенты одной группы дополнительно получали внутривенную инфузию кетамина 0,05 мг/кг/ч (приблизительно 3 мг/ч) в течение 3 сут. Интенсивность боли по ВАШ как в покое, так и при кашле была достоверно ниже в группе кетамина через 24 и 48 ч после операции. Кроме того, средняя интенсивность боли в группе кетамина была достоверно ниже на 7-е сутки, а также спустя 1 и 3 мес после операции.

В данном исследовании наиболее интересно превентивное влияние кетамина на развитие стойкой постторакотомической боли, достигнутое минимальной дозой препарата. Плазменная концентрация кетамина составляла около 20 нг/мл, т. е. всего 20% от той, которая вызвала антигипералгезивный эффект в исследовании на добровольцах [61].

NMDA-рецепторный антагонист кетамин не только предупреждает развитие ранней гипералгезии, но и усиливает анальгетический эффект опиоидов. В эксперименте было продемонстрировано, что предшествующее назначение фентанила снижает анальгетический потенциал назначенного после этого морфина. Превентивное (до фентанила) введение кетамина усиливает анальгетический эффект фентанила и восстанавливает исходный анальгетический потенциал морфина [27].

Этот факт имеет существенное клиническое значение, поскольку неадекватность послеоперационного обезбоживания в ряде случаев может быть обусловлена вариабельностью индивидуальной чувствительности к опиоидным анальгетикам. Насколько значимой является данная проблема? В исследовании, оценивавшем эффективность внутривенного болюсного введения морфина по 2 мг с интервалом 4—5 мин у пациентов, перенесшие плановые абдоминальные или торакальные вмешательства [63], морфинрезистентными оказались 145 (22%) из 1088 исследованных пациентов. Недостаточную эффективность после операционной аналгезии морфином однозначно связывают с активацией NMDA-рецепторов [32]. NMDA-рецепторы активируются как самим по себе хирургическим вмешательством, так и вводимыми пациенту опиоидными анальгетиками. Блокада рецепторов до разреза позволяет предотвратить развитие вторичной гипералгезии, снизить интенсивность боли и потребность в назначении анальгетиков у пациентов, в определенной степени резистентных к действию опиоидов. В вышеупомянутом исследовании [63] дополнительное введение кетамина в дозе 250 мкг/кг позволило в 2—3 раза снизить потребность в морфине. В группе, получавшей кетамин, были лучше показатели пульсоксиметрии и частоты дыхания. Частота послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) в группе сравнения составляла 38%, в группе морфин + кетамин — 12%.

В последние годы все более актуальной становится проблема проведения анестезии и послеоперационной аналгезии у наркозависимых пациентов. Толерантность к опиоидам требует использования их в высоких дозах. Эффективность аналгезии при этом достигается далеко не всегда, более того, существует риск развития гипералгезии и разнообразных побочных эффектов. В одно из исследований были включены пациенты, страдавшие зависимостью к наркотикам и перенесшие операции заднего спондилодеза в условиях общей анестезии [60]. В основной группе пациенты получали 0,2 мг/кг кетамина во время индукции с последующей инфузией 2 мкг/кг/ч до перевода из палаты послеоперационного наблюдения. В качестве основного анальгетика использовался гидроморфон в режиме контролируемой пациентом аналгезии. Пациенты в группе кетамина имели достоверно меньшую интенсивность боли в 1-е сутки после операции. У 3 из 12 пациентов группы сравнения не удалось достичь сколько-нибудь приемлемого качества обезбоживания при помощи опиоидных анальгетиков и был назначен кетамин.

Каким образом оптимизировать использование кетамина? Большое значение имеет способ назначения препарата. Наиболее эффективна внутривенная инфузия. По данным большинства исследований [1, 50, 52, 60], наиболее полный превентивный

эффект достигается при продленном назначении кетамина в течение нескольких суток (чаще 3). Высокая интенсивность тканевых повреждений и длительность послеоперационного болевого синдрома при операции высокой травматичности (абдоминальная, торакальная хирургия) в большинстве случаев не позволяют однократной инъекции кетамина до разреза сколько-нибудь значимо влиять на интенсивность боли. Наиболее распространенная и эффективная схема назначения кетамина предусматривает внутривенное введение болюса 0,5 мг/кг в процессе индукции анестезии с последующей инфузией 3—5 мкг/кг/мин до окончания операции и 1,5—2 мкг/кг/мин в течение 48—72 ч после нее.

Перспективным представляется сочетание превентивного назначения кетамина и препаратов группы НПВС. Препараты этих двух групп имеют различные механизмы действия. Точка приложения действия НПВС — преимущественно периферические ткани, антагонисты NMDA-рецепторов препятствуют развитию центральной сенситизации. Еще одним возможным механизмом является центральное взаимодействие между кетамином и НПВС. Активация NMDA-рецепторов возбуждающими аминокислотами приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Этот процесс является триггером активации циклооксигеназы с резким увеличением синтеза простагландинов в ЦНС. Данный механизм играет важную роль в формировании гипералгезии. Целесообразность сочетанного назначения кетамина и НПВС изучена и подтверждена в ряде исследований [46].

Какой же вывод можно сделать на основании анализа вышеупомянутых многочисленных исследований? Заслуживает ли кетамин права быть включенным в схемы анестезии и послеоперационной аналгезии? Обратимся к данным доказательной медицины самого высокого уровня.

Систематизированный обзор исследований, оценивавших предупреждающее влияние кетамина на формирование послеоперационного болевого синдрома, был выполнен в 2004 г. [33] на основании анализа публикаций, представленных в базис данных MEDLINE (1966—2003 гг.) и EMBASE (1985—2003 гг.). Критериям включения отвечали 24 исследования. В них были представлены все способы назначения кетамина (внутривенно, подкожно и даже эпидурально). Используемые дозы варьировали от 0,15 до 1 мг/кг. В 14 (58%) из 24 работ был подтвержден превентивный эффект кетамина в отношении развития послеоперационного болевого синдрома, поскольку длительность эффекта существенно превышала длительность действия самого кетамина.

Согласно данным Кокрановского обзора (37 исследований, из них 27 с позитивным результатом), использование малых доз кетамина снижает потребность в морфине и частоту ПОТР в первые 24 ч после операции [2]. Побочные эффекты отсутствовали или были незначительными.

Таким образом, сегодня можно сделать вывод, что кетамин обладает предупреждающим эффектом в отношении развития интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Главным условием эффективности предупреждающей аналгезии должно являться предотвращение активации NMDA-рецепторов и ремоделирования ЦНС. Можно утверждать, что использование относительно больших доз опиоидных анальгетиков короткого действия во время операции без добавления малых доз кетамина опасно формированием ХПБС.

Габапентин

Габапентин был внедрен в клиническую практику в 1993 г. в качестве противосудорожного препарата второго поколения. Вскоре была выявлена его эффективность в лечении ряда хронических нейрогенных болевых синдромов, в частности постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, тригеминальной невралгии и т. д. В 2002 г. в журнале "Anesthesiology" были представлены данные, позволившие переосмыслить клиническое значение габапентина и рассматривать его как анальгетик широкого спектра действия [10].

Каким же образом антиконвульсант стал эффективным препаратом лечения острой боли? Традиционно, патофизиологические механизмы и принципы лечения острой послеоперационной и хронической нейропатической боли рассматривались раздельно, поскольку не было выявлено явных точек их соприкосновения. Однако на сегодняшний день определены некоторые общие патофизиологические механизмы, связывающие острые и хронические болевые синдромы. Установлено, что послеоперационная боль имеет как ноцицептивный, так и нейропатический компоненты [6, 42]. Ноцицептивный обусловлен

активацией периферических ноцицепторов с формированием ноцицептивных стимулов и проведением их по афферентным волокнам в задние рога спинного мозга, а отсюда в супраспинальные структуры. Местные анестетики, НПВС, опиоидные анальгетики позволяют достаточно успешно препятствовать реализации вышеуказанных механизмов. Нейропатический компонент связан с повреждением нервных волокон и характеризуется изменениями модуляции боли, а также центральной сенситизацией. Клиническим результатом является формирование гипералгезии и даже аллодинии.

В 2004 г. были проанализированы данные 7 исследований, посвященных эффективности назначения габапентина для послеоперационного обезболивания [7]. В 6 из них было выявлено достоверное снижение потребности пациентов в дополнительном назначении анальгетиков в течение 24 ч после операции. Пациенты, включенные в данные исследования, перенесли гистерэктомию, операции на позвоночнике, радикальные мастэктомии, лапароскопические холецистэктомии.

Каковы механизмы анальгетического действия препарата? Несмотря на структурное сходство с ГАМК, габапентин не взаимодействует ни с ГАМК_A, ни с ГАМК_B-рецепторами. Антиноцицептивный эффект обусловлен связыванием препарата с $\alpha_2\delta$ -субъединицами пресинаптических потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов нейронов задних рогов спинного мозга, функциональная активность и количество которых резко увеличивается при повреждении периферических тканей [6]. Активация $\alpha_2\delta$ -субъединиц усиливает поток ионов Ca^{2+} по кальциевым каналам и удлиняет деполяризацию [16]. Повышенный вход ионов Ca^{2+} в клетку увеличивает высвобождение глутамата и субстанции P из нервных окончаний. При этом активируются NMDA-рецепторы и развивается феномен "взвинчивания".

Примечательно, что габапентин блокирует потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы только с активированными $\alpha_2\delta$ -субъединицами, не оказывая влияния на вход ионов Ca^{2+} в интактные, не активированные ноцицептивной стимуляцией, нейроны [17]. В результате блокады габапентином $\alpha_2\delta$ -субъединиц снижается входение ионов кальция в нервные окончания и высвобождение нейротрансмиттеров. Таким образом, антигиперальгезивный эффект габапентина обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Другие клеточные механизмы, вероятно участвующие в реализации анальгетического эффекта габапентина, включают воздействие на NMDA-рецепторы, Na^+ -каналы, моноаминергические проводящие пути и опиоидную систему.

Большинство исследований сфокусировано на спинальных механизмах действия препарата. В то же время продемонстрировано и супраспинальное действие габапентина, в частности активация нисходящих бульбоспинальных адренергических проводящих путей [53]. Из нисходящих тормозных норадренергических аксонов, исходящих преимущественно из синего пятна и прилегающих ядер ствола, в задних рогах спинного мозга высвобождается норадреналин. В клинических исследованиях назначение 1200 мг габапентина за 90 мин до операции достоверно повышало содержание норадреналина в спинномозговой жидкости в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. При этом подавляется активность спинальных ноцицептивных нейронов за счет активации α_2 -адренорецепторов. Периферическое воспаление усиливает вышеуказанные тормозные механизмы и повышает чувствительность спинальных нейронов к нисходящему адренергическому торможению.

Помимо прямого анальгетического действия, габапентин обладает способностью предотвращать развитие острой толерантности к опиоидам, а также устранять уже развившуюся толерантность. В частности, в экспериментальных условиях было продемонстрировано свойство габапентина подавлять развитие антиноцицептивной толерантности к морфину [14].

Чаще всего препарат назначают однократно, за 1—2 ч до операции per os. Поскольку при увеличении дозы биодоступность препарата снижается, особенно актуальным является вопрос выбора оптимальной дозы. В исследовании, выполненном у пациентов, перенесших задний поясничный спондилодез [12], средняя эффективная анальгетическая доза габапентина (ED_{50}) составила 21,7 мг/кг (от 19,9 до 23,5 мг/кг). Согласно другим данным, превентивная доза габапентина 5 мг/кг у пациентов, перенесших дискэктомию на поясничном уровне, снижала послеоперационную потребность в фентаниле на 35% в течение

24 ч [39]. Различие в дозах, очевидно, объясняется различной травматичностью хирургических вмешательств. Еще в одном исследовании у пациентов, оперированных на позвоночнике (преимущественно, дискэктомии), 38% снижение потребности в морфине было достигнуто однократным предоперационным введением габапентина в дозе 16 мг/кг [58].

Целесообразно ли назначение габапентина пациентам, послеоперационное обезболивание которых осуществляется с использованием тех или иных вариантов регионарной анальгезии? Назначение 1200 мг габапентина до операции и в течение 2 сут после нее достоверно снижало интенсивность послеоперационной боли у пациентов, оперированных на нижних конечностях, которым проводилась послеоперационная контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия (КПЭА), в сравнении с теми, кто получал КПЭА "в чистом виде" [59]. Потребность в КПЭА была существенно ниже в группе габапентина спустя 24, 48 и 72 ч после операции. У пациентов группы габапентина отмечалась меньшая выраженность моторной блокады и большая удовлетворенность качеством послеоперационного обезболивания.

Сочетание габапентина с регионарной анестезией (анальгезией) особенно показано в тех случаях, когда зона действия местного анестетика не перекрывает всей площади вероятного формирования гипералгезии. В этой ситуации габапентин за счет центрального действия способен в определенной степени препятствовать формированию вторичной гипералгезии и, следовательно, способствовать снижению интенсивности боли.

Важным свойством габапентина является способность снижать частоту формирования ХПБС. ХПБС имеет воспалительный и нейропатический компоненты. Активация $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, являющихся "мишенями" действия габапентина, играет важную роль в механизмах индуцированной повреждением нервных волокон центральной сенситизации. Кроме того, из экспериментальных исследований известно, что препарат подавляет эктопическую нейрональную активность в поврежденных нервах [38].

Имеется ряд клинических подтверждений эффективности габапентина в предупреждении формирования ХПБС. В частности, назначение 1200 мг препарата за 2 ч до операции на щитовидной железе в условиях общей анестезии с блокадой шейного сплетения позволило снизить частоту нейропатических болей жгучего характера через 6 мес после операции с 28% в группе сравнения до 4% [4].

Изучали возможность предупреждения развития как острого, так и хронического постмастэктомического болевого синдрома при помощи мультимодальной анальгезии, включающей 400 мг габапентина вечером накануне операции, а затем через каждые 6 ч до восьми послеоперационных суток, а также нанесение крема EMLA вокруг операционной раны в течение 3 сут и орошение элементов плечевого сплетения в подмышечной области 10 мл 0,75% раствором ропивакаина во время операции [13]. В группе мультимодальной анальгезии требуемые дозы анальгетиков в послеоперационном периоде были приблизительно в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Хронические болевые ощущения через 3 мес после операции отмечали в основной группе 46% пациенток после секторальной резекции железы и 44% после мастэктомии, в группе сравнения — 82 и 80% соответственно. Через 6 мес после операции средняя частота хронической боли в основной группе составляла 30%, в группе сравнения — 57%.

Однако есть и негативные данные. У пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию, назначение 1200 мг габапентина за 1 ч до операции, а затем в той же дозе однократно в течение 2 сут не приводило к снижению частоты появления болевых ощущений (4—8%) в течение 3 мес наблюдения в сравнении с контрольной группой [59].

Габапентин может быть использован не только для профилактики, но и для лечения сформировавшегося ХПБС. Постторакаотомический болевой синдром является серьезной медицинской проблемой, поскольку частота его возникновения может достигать 50—70%. Через год после перенесенной операции болевые ощущения сохраняются более чем у 40% пациентов. Даже после торакаоскопических операций, считающихся минимально инвазивными, стойкие (несколько лет) дискомфортные болевые ощущения испытывают до 63% пациентов. Межреберная невралгия является одним из основных компонентов болевого синдрома, развившегося после травмы или хирургического вмешательства на органах грудной клетки.

В исследовании по оценке эффективности габапентина были включены 22 пациента, перенесших торакаоскопические операции, 8 — торакотомии, 3 — срединную стернотомию, 12 — закрытую травму грудной клетки [49]. Средняя длительность болевого синдрома до начала лечения составляла 5,7 мес, средняя длительность назначения габапентина — 21,9 нед (от 1 до 68 нед). Побочные явления (легкая сонливость и головокружение) были отмечены у 18 (40%) пациентов. Лишь у 3 (6,7%) из них пришлось отменить габапентин. В результате лечения габапентином 33 (73,3%) пациента отметили существенное снижение интенсивности боли. У 42,2% пациентов интенсивность боли снизилась на 50% от исходной. Наиболее отчетливый эффект наблюдали у пациентов с исходно высоким уровнем интенсивности боли.

Актуальным является вопрос комбинированного назначения габапентина с анальгетиками, обладающими иными механизмами действия. Хорошие результаты были получены при одновременном использовании габапентина и селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба (ныне отозванного компанией-производителем с фармацевтического рынка), что позволило говорить о синергизме их действия [59]. Аналогичные результаты были получены и некоторыми другими исследователями [15]. С нашей точки зрения, перспективным (и практически неизученным) направлением представляется сочетанное применение габапентина и более мощных по анальгетическому эффекту неселективных НПВС.

Помимо снижения интенсивности острой послеоперационной боли и вероятности ее хронизации, габапентин дает ряд позитивных эффектов, повышающих целесообразность его применения в периоперационном периоде.

В частности, он снижает предоперационную тревожность в сравнении с плацебо, хотя и уступает по эффекту бензодиазепинам [35].

Весьма интересной (и одновременно труднообъяснимой) является способность габапентина нивелировать гемодинамический ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи, наблюдаемая в двух рандомизированных исследованиях [13, 34]. В одном из них назначение габапентина в суточной дозе 1600 мг (разделенной на 4 приема с 6-часовым интервалом) за день до операции достоверно снижало выраженность прессорной реакции в ответ на интубацию у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию [13]. Было отмечено достоверно меньшее повышение АД_{сис} и АД_{диаст} в течение первых 10 мин после интубации трахеи у пациенток, получавших габапентин, по сравнению с получавшими плацебо. Однако препарат не оказывал влияния на изменение ЧСС. В другом исследовании пациенты получали 400 или 800 мг габапентина однократно за 1 ч до операции. На фоне приема 800 мг препарата было отмечено достоверно меньшее повышение АД_{ср} и ЧСС в ответ на интубацию по сравнению с пациентами контрольной группы и теми, кто получал 400 мг [34].

Есть данные о том, что габапентин способствует сокращению сроков пареза кишечника после операций на органах нижней этажа брюшной полости, в частности после абдоминальной гистерэктомии [59]. Механизмы данного эффекта не изучены.

Способность габапентина снижать частоту и выраженность тошноты впервые была выявлена у пациентов, которым проводилась химиотерапия. Предполагаемым механизмом является подавление активности нейротрансмиттера тахикинина. Определенную роль играет и опиоидсберегающий эффект. Изучена способность габапентина снижать частоту ПОТР. У 250 пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, назначение 600 мг габапентина за 2 ч до операции [39] достоверно снижало частоту ПОТР в сравнении с пациентами, которые получали плацебо (37,8 и 60% соответственно).

Еще одной серьезной проблемой периоперационного периода является развитие делирия. В США периоперационный делирий ежегодно регистрируется более чем у 2 млн госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. Отечественная статистика нам не известна, да и вряд ли она существует. Есть данные, что пред- и послеоперационное (в течение 3-х суток) назначение габапентина в суточной дозе 900 мг позволяет предотвратить развитие делирия [28]. Механизм действия препарата в данном случае не понятен. Отчасти его можно объяснить опиоидсберегающим эффектом.

Данные доказательной медицины суммируют целесообразность использования габапентина для профилактики и лечения острого послеоперационного болевого синдрома.

Метаанализ, проведенный E. Tiirpana и соавт. [55], выявил целесообразность предоперационного однократного назначения

габапентина для снижения интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках. В различных исследованиях было установлено, что назначение от 300 до 1200 мг габапентина снижает потребность в морфине от 20 до 60%.

Другой метаанализ включал данные 18 исследований, представленных в 8 электронных базах данных (MEDLINE, EMBASE, PubMed и др.), за период с 1966 по март 2006 г. [41]. В 12 из них использовалась суточная доза 1200 мг. В 11 исследованиях габапентин назначался однократно за 1—2 ч до операции. В подавляющем большинстве исследований был подтвержден опиоидсберегающий эффект габапентина в первые 24 ч после операции (в среднем 35%), достоверное снижение интенсивности боли в покое на протяжении тех же 24 ч (от 7,2 до 14,3 мм по 100 мм ВАШ), а также при движении — от 8,2 до 10,2 мм (через 2,4 и 12 ч после операции).

J. Clivatt и соавт. [6] осуществили анализ всех клинических рандомизированных исследований, выполненных в 2002—2007 гг., и оценивавших влияние габапентина на формирование послеоперационного болевого синдрома. Всего было включено 26 исследований (1020 пациентов). В 17 из них пациенты получали однократную дозу препарата (от 300 до 1200 мг) в интервале от 30 мин до 2 ч перед операцией. В остальных исследованиях препарат назначали за 24 ч до операции и продолжали применять в течение 10 сут. Суточная доза составляла от 1200 до 1800 мг. Значимое снижение интенсивности боли было отмечено у 75% пациентов, получавших габапентин однократно, и 55,6%, получавших длительно. Потребление опиоидов было снижено у 82,4% пациентов при однократном приеме и 77,8% при длительном приеме препарата. Из побочных эффектов чаще всего отмечались головокружение и избыточная седация. Частота составила 5,9 и 5,9% при однократном приеме, 22,2 и 11,1% при многократном соответственно.

Мы далеки от того, чтобы рассматривать габапентин в качестве идеальной анальгетика для лечения послеоперационной боли. Более того, в инструкции к препарату купирование послеоперационной боли не значится среди показаний. Однако показанием является лечение нейропатической боли, а нейропатический компонент, как указывалось выше, зачастую представлен в структуре послеоперационной боли. В США габапентин является рекордсменом среди 160 наиболее часто назначаемых препаратов в отношении использования по показаниям, не указанным в инструкции [24].

Совокупность накопленных на сегодняшний день данных позволяет рекомендовать применение габапентина в дозе 900—1200 мг за 1—2 ч до операции.

Сульфат магния

Среди препаратов, способных оказывать действие на NMDA-рецепторный комплекс, особый интерес вызывает сульфат магния — доступный любой российской клинике. Магний является 4-м по распространенности катионом человеческого организма. Он препятствует входу ионов Ca^{2+} в клетку посредством неконкурентной блокады NMDA-рецепторов. Таким образом, магний выступает в роли физиологического антагониста кальция, оказывая влияние на различные потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, задействованные в механизмах ноцицепции [30]. Введение сульфата магния резко сокращает NMDA-опосредованные ионные потоки [23].

Фактором, в определенной степени ограничивающим возможность эффективной модуляции антиноцицепции через NMDA-антагонизм при помощи парентерального введения сульфата магния, является плохое проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер. При этом не достигается необходимой концентрации в спинномозговой жидкости. В ряде исследований предложено интраклеточное или эпидуральное введение сульфата магния, однако подобные методики не могут быть рекомендованы для применения в Российской Федерации.

Первое клиническое исследование, показавшее, что перорационное внутривенное введение сульфата магния снижает потребность в анальгетиках в послеоперационном периоде, было выполнено M. Tramer и соавт. [56]. При абдоминальной гистерэктомии пациентки в процессе индукции анестезии получали болюс 3 г с последующей инфузией со скоростью 2,5 мл/ч в течение 20 ч. Это позволило снизить потребность в морфине на протяжении 2 сут после операции с 91 мг в контрольной группе до 65 мг. Пациентки, получавшие сульфат магния, не имели нарушений сна в течение первых 2 сут после операции.

В настоящее время установлено, что сульфат магния, как и другие антагонисты NMDA-рецепторов, потенцирует анальгетический эффект опиоидов, замедляет развитие острой толерантности к ним и снижает ее выраженность [22, 23].

В ряде исследований было выявлено значительное снижение концентрации ионов магния в плазме пациентов, как при обширных абдоминальных операциях, так и при менее травматичных вмешательствах, что, вероятно, и определило их повышенную потребность в анальгетиках [23, 44]. Пациенты, перенесшие обширные операции, имеют более высокий риск развития гипомagneмии в первые 24 ч после операции [30]. Причинами считают повышенные потери магния с мочой, а также перемещение ионов Mg^{2+} между водными секторами. Снижение внеклеточной концентрации Mg^{2+} ниже физиологического уровня способствует значительному повышению реактивности NMDA-рецепторов [36]. В условиях дефицита магния активируется процесс открытия NMDA-каналов под влиянием возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата. Дополнительное назначение препаратов магния тормозит этот процесс. С учетом имеющихся данных об обратной зависимости между плазменной концентрацией Mg^{2+} и интенсивностью боли в родах, при инфаркте миокарда, панкреатите [62], профилактика периперационной гипомagneмии представляется патогенетически обоснованной.

Большинство исследований посвящено изучению влияния магния на послеоперационную боль. Однако есть данные, что инфузия сульфата магния во время операции позволяет снизить требуемые дозы не только опиоидов, но и мышечных релаксантов, а также гипнотиков [43, 47, 48, 54]. Mg^{2+} и Ca^{2+} являются конкурентами за пресинаптические кальциевые каналы, что оказывает влияние на эффект различных препаратов для анестезии [45]. Известно, что процесс высвобождения возбуждающих аминокислот, в котором задействованы пресинаптические кальциевые каналы, является одной из основных точек действия общих анестетиков [31]. В эксперименте была продемонстрирована способность сульфата магния в дозозависимом режиме снижать МАК галогана. Кроме того, магний подавляет выброс ацетилхолина в моторных нервных окончаниях, потенцируя таким образом эффект миорелаксантов.

Очевидно, эффективность сульфата магния определяется рядом факторов: доза препарата и схема его назначения (болюс или длительная инфузия), тип операции (ее травматичность), исходная концентрация ионов магния в плазме. Предложены различные схемы назначения препарата: внутривенно болюсное однократное введение до начала хирургического вмешательства, болюс с последующей инфузией, инфузия без предварительного болюса.

Оптимальная доза магния для воздействия на NMDA-рецепторы пока не установлена. В редакционной статье, опубликованной в "British Journal of Anaesthesia" (2006), указано, что стандартная анальгетическая доза сульфата магния для пациента массой тела 70 кг составляет 2 г [11]. В то же время в ряде исследований не выявлено позитивного влияния на интенсивность боли и гораздо более высокие дозы препарата.

Суммарное современное представление о роли сульфата магния в схемах мультимодальной анальгезии дает систематизированный обзор, в котором проанализированы результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований (778 пациентов), посвященных изучению влияния магния на послеоперационную боль [30].

В 9 исследованиях пациенты получали магния сульфат в виде пред- или интраоперационного болюса с последующей инфузией в течение 24 ч. Средняя суточная доза составляла 8,5 г (от 2,6 до 16,3 г). В 4 (29%) исследованиях было отмечено достоверное снижение интенсивности послеоперационной боли за период наблюдения от 7 до 24 ч. В 7 (50%) исследованиях не выявлено влияния магния на послеоперационную боль в сравнении с плацебо. В 1 исследовании боль усиливалась на протяжении 3 ч наблюдения, еще в 2 работах интенсивность боли не оценивалась.

В 8 (57%) исследованиях было отмечено достоверное снижение потребности в анальгетиках на фоне назначения магния. В 4 из них суммарное потребление морфина за период от 24 до 48 ч снижалось на 12—47% (в среднем на 28%). Опиоидсберегающий эффект соответствовал таковому при внутривенном введении кетамина или послеоперационном назначении НПВС.

Инфузия магния сопровождалась снижением частоты послеоперационной дрожи до 4,5% в сравнении с 11,8% в контрольной группе. В 3 исследованиях пациенты отметили улучшение качества сна в первую ночь после операции.

В 7 исследованиях оценивали плазменную концентрацию магния. В 5 из них у пациентов контрольной группы отметили достоверное снижение уровня магния в плазме на 9—27% от исходного (в среднем на 11%). Следует отметить, что плазменная концентрация отражает лишь малую часть общего содержания магния в организме. Внутриклеточный уровень магния может быть низким, несмотря на нормальную концентрацию в плазме. Есть мнение, что способность магния снижать интенсивность боли и потребность в анальгетиках может быть обусловлена не прямым анальгетическим эффектом препарата, а профилактикой плазменной гипомagneмии, предупреждающей последующую активацию NMDA-рецепторов.

Известно, что инфузия сульфата магния может оказывать гипотензивный эффект за счет прямого вазодилатирующего действия, а также опосредованно за счет симпатической блокады и снижения выброса катехоламинов. В то же время ни в одном из вышеуказанных исследований не наблюдали нарушений гемодинамики, требующих медикаментозной коррекции.

Ограниченная информативность данного обзора обусловлена несколькими факторами. Прежде всего, большинство исследований включало малое число пациентов. В наиболее крупном исследовании (200 пациентов), не выявившем преимуществ назначения магния, вводился однократно болюс 4 г [57]. В другом исследовании суточная доза превышала 16 г, при этом не было установлено положительного влияния на интенсивность боли и потребность в анальгетиках [66]. Однократное введение болюса (3,6 г) сопровождалось достоверным снижением интенсивности боли и потребности в анальгетиках у пациентов, перенесших ортопедические вмешательства [29]. Некоторые авторы анализировали эффективность использования наиболее перспективной, на наш взгляд, схемы назначения сульфата магния: нагрузочный болюс с последующей интраоперационной инфузией, пролонгированной на послеоперационный период.

Таким образом, в настоящее время нет однозначного мнения о целесообразности периоперационного применения магния с целью снижения интенсивности послеоперационной боли и снижения потребности в анальгетиках. Тем не менее имеются предпосылки для дальнейшего изучения роли магния, поскольку есть серьезная биологическая основа рассматривать его в виде потенциального и многообещающего антиноцицептивного средства. Весьма вероятно, что он обладает синергизмом с другими антагонистами NMDA-рецепторов, особенно с кетаминем.

В заключение хочется сказать, что перспективы использования НПВС и препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс, представляются нам весьма обнадеживающими. Залог этого — их влияние на патофизиологические механизмы формирования острого и хронического послеоперационного болевого синдрома. Перспективны исследования, направленные на поиск рациональных сочетаний вышеуказанных препаратов и оптимальных схем их назначения в периоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Argiriadou H., Himmelseher S., Papagiannopoulou P. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+) ketamine. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1413—8.
2. Bell R., Dahl J., Moore R. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD004603.
3. Benhamou D., Berti M., Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain.* 2008; 136: 134—41.
4. Brogly N., Wattier J.-M., Andrieu G. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth. Analg.* 2008; 107: 1720—5.
5. Chia Y., Liu K., Wang J. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anaesth.* 1999; 46: 872—7.
6. Clivatti J., Sakata R., Issy A. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2009; 59: 87—98.
7. Dahl J., Mathiesen O., Moniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs. A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004; 48: 1130—6.
8. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there place for ketamine? *Pain.* 2001; 92: 373—80.
9. De Kock M. Expanding our horizons: transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain service. *Anesthesiology.* 2009; 11: 461—3.

10. Dirks J., Fredensborg B., Christensen D. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology.* 2002; 97: 560—4.
11. Durieux M. Peripheral analgesic receptor system. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 273—4.
12. Elstraete A., Tirault M., Lebrun T. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 305—8.
13. Fassoulaki A., Patris K., Sarantopoulos C. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 985—91.
14. Gilron I., Biederman J., Jhamandas K. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology.* 2003; 98: 1288—92.
15. Gilron I., Orr E., Tu D. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain.* 2005; 113: 191—200.
16. Hahn T., Ahn H., Bae C.-D. Protective effects of gabapentin on allodynia and $\alpha_2\delta_1$ -subunit of voltage-dependent calcium channel in spinal nerve-ligated rats. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24: 146—51.
17. Hayashida K., DeGoes S., Curry R. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology.* 2007; 106: 557—62.
18. Himmelseher S., Ziegler-Pithamitsis D., Argiriadou H. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1290—5.
19. Joly V., Richebe P., Guignard B. Remifentanyl-induced postoperative analgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005; 103: 147—55.
20. Kehlet H., Rung G., Callesen T. Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration? *J. Clin. Anaesth.* 1996; 8: 441—5.
21. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br. J. Anaesth.* 2006; 87: 62—72.
22. Kaya S., Kararmaz A., Gedik R. Magnesium sulfate reduces postoperative morphine requirements after remifentanyl-based anesthesia. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: 15—9.
23. Koinig H., Wallner T., Marhofer P. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth. Analg.* 2004; 87: 206—10.
24. Kong V., Irwin M. Gabapentin: a perioperative multimodal drug? *Br. J. Anaesth.* 2007; 99: 775—86.
25. Larcher A., Laulin J.-P., Celerier E. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience.* 1998; 84: 583—9.
26. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005; 103: 813—20.
27. Laulin J.-P., Maurette P., Rivat C. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1263—9.
28. Leung J., Sands L., Rico M. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology.* 2006; 67: 1251—3.
29. Levaux C., Bonhomme V., Dewandre P. Effect of intra-operative magnesium-sulfate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopedic surgery. *Anaesthesia.* 2003; 58: 131—5.
30. Lysakowski C., Dumont L., Czarnetzki C. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth. Analg.* 2007; 104: 1532—9.
31. MacIver M., Mikulec A., Amagasa S. Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. *Anesthesiology.* 1996; 85: 823—34.
32. Mao J., Price D., Mayer D. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible mechanisms. *Pain.* 1995; 62: 259—74.
33. McCartney C., Sinha A., Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1385—400.
34. Memis D., Turan A., Karamanlioglu B. Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006; 23: 686—90.
35. Menigaux C., Adam F., Guignard B. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 1394—9.

36. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*. 1984; 307: 462—5.
37. Oderda G., Evans S., Lloyd J. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *J. Pain Symptom Manage*. 2003; 25: 276—83.
38. Pan H., Eisenach J., Chen S. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999; 288: 1026—30.
39. Pandey C., Navkar D., Giri P. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2005; 17: 65—8.
40. Pandey C., Priye C., Ambesh S. Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Postgrad. Med*. 2006; 52: 57—100.
41. Peng P., Wijesundera D., Li C. Use of gabapentin for perioperative pain control — a meta-analysis. *Pain Res. Manage*. 2007; 12: 85—92.
42. Rowbotham W. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Br. J. Anaesth*. 2006; 96: 152—5.
43. Ryu J.-H., Kang M., Park K.-S. Effects of magnesium sulfate on intraoperative anesthetic requirements and postoperative analgesia in gynecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br. J. Anaesth*. 2008; 100: 397—403.
44. Sanchez-Capuchino A., McConachie I. Perioperative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium. *Anaesthesia*. 1994; 49: 912—4.
45. Sasaki R., Hirota K., Roth S. Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area of CA I of rat hippocampus in vitro. *Anesthesiology*. 2002; 96: 681—7.
46. Schmid R., Sandler A., Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999; 82: 111—25.
47. Schulz-Stubner S., Wettmann G., Reyle-Hahn S. Magnesium as a part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind randomized prospective in 50 patients. *Eur. J. Anaesth*. 2001; 18: 723—9.
48. Seyhan T., Tugrul M., Sungur M. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynecological surgery. *Br. J. Anaesth*. 2006; 96: 247—52.
49. Sihoe A., Lee T.-W., Wan I. The use of gabapentin for postoperative and posttraumatic pain in thoracic surgery patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2006; 29: 795—9.
50. Stubhaug A., Breivik H., Eide P. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 1997; 41: 1124—32.
51. Subramaniam K., Subramaniam B., Steinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth. Analg*. 2004; 99: 482—95.
52. Suzuki M., Haraguti S., Sugimoto K. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 2006; 105: 111—9.
53. Tanabe M., Takasu K., Kasuya N. Role of descending noradrenergic system and spinal α_2 -adrenergic receptors in the effect of gabapentin on thermal and mechanical nociception after partial nerve injury in the mouse. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 144: 703—14.
54. Telci L., Esen F., Akcora D. Evaluation of effects of magnesium in reducing intraoperative anesthetic requirements. *Br. J. Anaesth*. 2002; 89: 594—8.
55. Tiippana E., Haunen K., Kontinen V. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth. Analg*. 2007; 104: 1545—56.
56. Tramer M., Schneider J., Marti R., Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1996; 84: 340—7.
57. Tramer M., Glynn C. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia following ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth. Analg*. 2007; 104: 1374—9.
58. Turan A., Karamanlioglu B., Memis D. Analgesic effect of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology*. 2004; 100: 935—8.
59. Turan A., Kaya G., Karamanlioglu B. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br. J. Anaesth*. 2006; 96: 242—6.
60. Urban M., Ya Deau J., Wukovits B. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSS J*. 2008; 4: 62—5.
61. Warncke T., Stubhaug A., Jorum E. Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain*. 2000; 86: 293—303.
62. Weissberg N., Schwartz G., Shemesh O. Serum and intracellular electrolytes in patients with and without pain. *Magnes. Res*. 1991; 4: 49—50.
63. Weinbroum A. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphineresistant pain. *Anesth. Analg*. 2003; 96: 789—95.
64. Wheeler M., Oderda G., Ashburn M. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systemic review. *J. Pain*. 2002; 3: 159—80.
65. Xuerong Y., Yuguang H., Xia Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth. Analg*. 2008; 107: 2032—7.
66. Zarauza R., Saez-Fernandez A., Iribarren M. A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth. Analg*. 2000; 91: 938—43.

Поступила 02.02.12

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© Т. Н. ЮДАКОВА, А. О. ГИРШ, 2013

УДК 615.276.4.03:616.24-001

Т. Н. Юдакова, А. О. Гирш

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ИММУННОЙ СМЕСИ В ПРОГРАММЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

*БУЗОО городская клиническая больница № 1 им. А. Н. Кабанова, Омск;
Омская государственная медицинская академия*

Приведен случай успешного лечения синдрома острого повреждения легких. В комплексной программе лечения использовали не только антибактериальную, инфузионную, респираторную и симптоматическую терапию, но и энтеральную нутритивную поддержку сбалансированной полисубстратной смесью иммунный ликвид. В процессе лечения выявлено, что использование энтеральной смеси иммунный ликвид не только корригирует синдром гиперметаболизма, но и позитивно влияет на регресс органических дисфункций, особенно легочных.

Ключевые слова: *синдром острого повреждения легких, нутритивная поддержка*