

- esthesia after operations on bodies of a thorax at children. *Grudnaya khirurgiya*. 1971; 1; 104. (in Russian)
21. Lukin G.I. *Application of peridural anesthesia in surgery of newborns. [Primenenie peridural'noy anestezii v khirurgii novorozhdennykh]: Diss.* Moscow; 1983. (in Russian)
 22. Scott D.A., Blake D., Buckland M., Etches R., Halliwell R., Marsland C. et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 g/mL fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 857–64.
 23. Agaveyan E.G. *Kaudal epidural anesthesia by a combination of a bupivacain and a promedol at children. [Kaudal'naya epidural'naya anesteziya kombinatsiyey bupivakaina i promedola u detey]: Diss.* Moscow; 1996. (in Russian)
 24. Campbell D.C., Zwack R.M., Crone L.-A.L., Yip R.W. Ambulatory labor epidural analgesia: bupivacaine versus ropivacaine. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1384–9.
 25. Silvani P., Camporesi A., Agostino M.R., Salvo I. Caudal anesthesia in pediatrics: an update. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (6): 453–9.
 26. Razhev S.V., Mikhel'son W.A., Stepanenko S.M., Geodakyan O.S. *Regionarny anesthesia at children. Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1999; 4: 53–9. (in Russian)
 27. Razhev S.V., Stepanenko S.M., Sidorov V.A., Leshkevich A.I. et al. *Etudes of regionarny anesthesia at children. [Etyudy regionarnoy anestezii u detey].* Moscow: Olma-Press; 2001. (in Russian)
 28. Nasekin M.V., Babaeva B.D. Model for working off of skill of epiduralny anesthesia under ultrasonic control. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2013; 1: 59–60. (in Russian)
 29. Willsche H., Marhofer P., Bosenberg A., Johnston S. Epidural catheter placement in children: comparing a novel approach using ultrasound guidance and standard loss-of-resistance technique. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 200–7.
 30. Koryachkin V.A., Strashnov V.I. *Epidural and spinal anesthesia: A grant for doctors. [Epidural'naya i spinnomozgovaya anesteziya: Posobie dlya vrachey].* St. Petersburg: SPb medical publishing house; 2000. (in Russian)
 31. Heart rate variability standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–81.
 32. Avrutskiy M.Y., Musikhin L.V., Katkovskiy D.G. et. al. The computer analysis of RR of intervals of an electrocardiogram at the combined anesthesia with use intravenous helium – neon laser radiation. In: *New in laser medicine: Materials International conference. [Komp'yuternyy analiz RR-intervalov EKG pri kombinirovannoy anestezii s ispol'zovaniem vnutrivennogo geliy-neonovogo lazernogo oblucheniya.* In: *Novoe v lazernoy meditsine: Tezisy Mezhdunarodnoy konferentsii].* Moscow; 1991; 7. (in Russian)
 33. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Chasnykh V.G. et al. Analysis of structure of a rhythm of heart as marker of adequacy of an anesteziology grant. *Detskaya khirurgiya.* 2000; 6: 38–41. (in Russian)
 34. Aleksandrovich Yu.S., Chasnykh V.G., Tunyan N.T. et al. Predictors of development of warm dizaritmiya at LOR-operations in the conditions of different types of anesthesia at children. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2003; 3: 78–81. (in Russian)
 35. Rudenko M.I., Pas'ko V.G., Zaletov S.Yu. Matematichesky analysis of a rhythm of heart (ritmogramma) as criterion of adequacy of surgical anesthesia. In: *Clinical diagnostics. State, vzmozhnost, prospects: theses of the report of Scientific and practical Conference. [Matematicheskiy analiz ritma serdtsa (ritmogrammy) kak kriteriy adekvatnosti khirurgicheskogo obezbolivaniya.* In: *Klinicheskaya diagnostika. Sostoyanie, vzmozhnosti, perspektivy: Tezisy dokladov Nauchno-prakticheskoy konferentsii].* Moscow; 1988: 111–3. (in Russian)
 36. Shah V., Ohlsson A. Pain in the newborn. In: *Evidence Based Pediatrics and Child Health.* 2nd ed. 36. Shah V., Ohlsson A. Pain in the newborn. In: *Evidence Based Pediatrics and Child Health.* 2nd ed. Eds V.A. Moyer, E.B. Elliot. 2004; ch. 50: 509–22.
 37. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Section on Sergerf and Canadisa Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: An update. *Pediatrics.* 2006; 118: 2231–41.
 38. Anand K.J.S., McIntosh N., Lagercrantz H. et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999; 153: 331–8.
 39. Simons S.H.P., Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Simin. Fetal Neonat. Med.* 2006; 11: 227–31.

Received. Поступила 18.03.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.212.7.032:611.829.4

Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Смирнова О.В.

ИНТРАТЕКАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ОPIOИДОВ – СИТУАЦИЯ В МИРЕ И В РОССИИ

*ГБУЗ Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы*

Проблемный обзор с социальными инициативами. Интратекальное введение опиоидных анальгетиков используется в клинической практике с 1979 г. и в настоящее время также имеет определенные показания к применению благодаря высокой анальгетической эффективности. К сожалению, в России пока нет условий для легального использования интратекального способа введения опиоидов из-за имеющихся формальных ограничений. Национальному анестезиологическому сообществу целесообразно осмыслить преимущества и недостатки этого метода и решить, следует ли за него бороться.

Ключевые слова: интратекальное введение опиоидов; субарахноидальное введение опиоидов; морфин; фентанил; послеоперационное обезболивание; анальгезия; Россия.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (3): 70-75.

INTRATHECAL OPIOID ANALGESIA – STATE IN THE WORLD AND IN THE RUSSIAN FEDERATION

Timerbaev V.H., Genov P.G., Smirnova O.V.

Sklifosovsky Scientific Research Institute for Emergency Medicine, 129010, 3 B. Sukharevskaya square, Moscow, Russian Federation

Intrathecal opioid analgesia has been used in clinic practice since 1979 and has gained a great popularity till now due to its high analgesic potency. Unfortunately it is impossible to use opioids intrathecally in Russian Federation by law because of nowadays official limitations. Russian national anaesthesiologic society should comprehend benefits and side effects of this method and make a decision if it is worth fighting for.

Key words: intrathecal opioids, subarachnoid opioids, morphine, fentanyl, postoperative analgesia, analgesia; Russian Federation.

Citation: *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60 (3): 70-75. (in Russ.)

С 1971 г., когда были открыты опиоидные рецепторы, расположенные в задних рогах спинного мозга, на повестку дня встал вопрос о возможности их непосредственной стимуляции с целью достижения адекватной анальгезии [1]. В 1976 г. Yaksh и Rudy впервые продемонстрировали на животных наличие анальгетического эффекта опиоидов после их интратекального (субарахноидального) введения [2]. В 1979 г. Wang и соавт. [3] сообщили о первом использовании этого метода в клинической практике для послеоперационного обезболивания.

Механизм действия

Как известно, боль может возникать под влиянием различных стимулов (механическое раздражение, электрическая стимуляция, действие высокой или низкой температуры и др.), на которые, однако, возникают однотипные цепи электрохимических событий, называемые ноцицепцией. Компонентами ноцицепции являются трансдукция (стимуляция первичных болевых рецепторов), трансмиссия (передача возбуждения с периферии в ЦНС), модуляция (преобразование болевого сигнала) и перцепция (восприятие боли головным мозгом). Процесс модуляции происходит на уровне задних рогов спинного мозга, где наблюдается наибольшая концентрация опиоидных рецепторов. Опиоиды после интратекального введения проникают в вещество спинного мозга и взаимодействуют с этими рецепторами, вызывая ингибирующий модулирующий эффект. Небольшая фракция препарата проникает в жировую клетчатку эпидурального пространства, откуда абсорбируется в системный кровоток и затем связывается с опиоидными рецепторами вышележащих центров головного мозга, приводя к усилению нисходящей тормозной импульсации и способствуя снижению восприятия боли [4].

Чаще для введения в субарахноидальное пространство применяют 2 опиоидных анальгетика – морфин или фентанил, изолированно либо в комбинации с местными анестетиками. Распространение опиоидных анальгетиков в субарахноидальном пространстве, а также скорость развития и длительность анальгезии зависят от степени их липофильности. Фентанил, будучи липофильным препаратом, быстро проникает в вещество спинного мозга, что обуславливает раннее начало его действия (около 5–10 мин). Однако некоторое количество этого анальгетика из субарахноидального пространства быстро переходит в эпидуральное и абсорбируется в системный кровоток. Этими свойствами липофильных опиоидов обусловлены быстрое снижение их концентрации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а, следовательно, и небольшая длительность действия (до 4 ч) после однократного введения. Малая продолжительность обезболивания после интратекального введения делает фентанил препаратом выбора при небольших операциях, но существенно ограничивает его использование при обширных вмешательствах, поскольку для продления анальгезии необходимы повторные инъекции. Гидрофильные опиоидные анальгетики (морфин) значительно медленнее проникают в вещество спинного мозга и через твердую мозговую оболочку. Их концентрация в ЦСЖ снижается медленнее, чем у липофильных опиоидов, с чем связано отсроченное (через 45–75 мин от момента введения), но более длительные анальгетическое действие (16–24 ч). Действие липофильных опиоидов распространяется на 2–3 сегмента спинного мозга выше и ниже зоны введения, в то время как

гидрофильные длительно циркулируют в ЦСЖ и распространяются вдоль всех сегментов спинного мозга, обеспечивая продолжительную анальгезию даже на отдаленных от зоны введения участках тела [5, 6].

Дозировки

Следует отметить, что дозы опиоидных анальгетиков для субарахноидального введения в несколько раз ниже, чем используемые в клинической практике для внутривенного или внутримышечного. Так, морфин чаще вводится в дозах от 100 до 600 мкг, фентанил – от 5 до 25 мкг. При интратекальном введении морфин имеет анальгетический потенциал в 10 раз больший, чем при эпидуральном (т. е. по силе анальгетической активности 0,5 мг интратекально введенного морфина эквивалентны 5 мг введенного эпидурально) и в 200 раз больший, чем при внутривенном введении [6].

Преимущества метода

Интратекальное использование опиоидных анальгетиков популярно в мировой практике. Препараты, как правило, вводятся через иглу для спинно-мозговой анестезии перед началом операции. Эта простая и быстро выполняемая манипуляция привычна для анестезиологов и редко сопровождается развитием осложнений. Пациентам, которым проводили интратекальное введение опиоидов, во время операции требовались меньшие дозы внутривенно вводимого фентанила, а после окончания вмешательства у них отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома и снижалось потребление анальгетиков для послеоперационного обезболивания [7–9]. Вследствие адекватного купирования боли при интратекальном использовании опиоидов и как результат более ранней активизации пациентов сокращаются сроки их лечения в стационаре, снижается частота осложнений со стороны органов дыхания (ателектазы, гипоксия, необходимость в кислородотерапии), улучшаются показатели спирометрии [9, 10]. Введение опиоидов в субарахноидальное пространство не увеличивает период времени, необходимый для перевода пациента на самостоятельное дыхание [8]. Следует отметить, что интратекальное введение фентанила и морфина приводит к выраженной сенсорной, но в то же время минимальной моторной и симпатической блокаде [4]. Успешное применение данного метода возможно при различных хирургических вмешательствах: в торакальной, сердечно-сосудистой [7, 8, 11], абдоминальной [9], травматологии, ортопедии и хирургии позвоночника [12, 13], акушерстве и гинекологии [14, 15] и педиатрии [16], урологии [17], а также при лечении хронической боли, в том числе у онкологических больных [18–20].

Побочные эффекты

Возникновение большинства побочных эффектов опиоидных анальгетиков, введенных интратекально, зависит от дозы препарата. Типичными реакциями являются зуд, тошнота и рвота, задержка мочеиспускания и депрессия дыхания.

Кожный зуд – наиболее часто встречающийся побочный эффект при интратекальном введении опиоидов. Частота возникновения варьирует от 0 до 100%. Развитие кожного зуда может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, при миграции из ЦСЖ опиоиды взаимодействуют с ядром тройничного нерва, расположенным на поверхности продолговатого мозга. Это объясняет тот факт, что при интратекальном введении зуд чаще беспокоит пациентов в области лица, в то время как при системном назначении опиоидов он носит генерализованный характер [21]. Во-вторых, ядро тройничного нерва продолжается до шейного отдела спинного мозга, соединяясь с желатинозной субстанцией задних рогов, взаимодействие опиоидов с которой может вызывать так называемый зудный

Информация для контакта:

Павел Геннадьевич Генов

Correspondence to:

Genov Pavel; e-mail: genov78@yandex.ru

рефлекс [22]. Возникновение кожного зуда также может быть связано как с выбросом гистамина при активации H_1 -гистаминовых рецепторов специфических С-волокон, участвующих в проведении болевых импульсов, так и со стимуляцией серотонинергических и/или непосредственно мю- и каппа-опиоидных рецепторов [23]. Фармакотерапия данного осложнения эффективна и включает применение антигистаминных препаратов, антагонистов серотониновых рецепторов (ондасетрон), антагонистов опиоидных рецепторов в малых дозах (налуксон), агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (налбуфин), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), низких доз пропорофена [24, 25].

Все опиоидные анальгетики вне зависимости от пути их введения способны вызывать тошноту и рвоту. Возникновение этого осложнения при субарахноидальном введении может быть обусловлено как системным действием опиоидов после абсорбции их в кровотоки, так и миграцией препаратов с током ЦСЖ в краниальном направлении и стимуляцией опиоидных рецепторов ствола мозга, расположенных вблизи рвотного центра [26]. В возникновении тошноты и рвоты могут играть роль также повышение чувствительности вестибулярной системы к движению [27] и снижение скорости опорожнения желудка, возникающие под воздействием опиоидов [28]. Частота возникновения тошноты и рвоты после интратекального введения опиоидов составляет около 30% [24]. В некоторых исследованиях показано дозозависимое увеличение случаев тошноты и рвоты [29]. После однократного интратекального введения фентанила практически не наблюдается тошноты и рвоты [30]. Лечение этого осложнения с успехом проводится такими препаратами, как дроперидол, ондасетрон, дексаметазон.

Задержка мочеиспускания чаще возникает при использовании морфина, чем фентанила [31]. Данное осложнение возникает в 1-е сутки после введения опиоидных анальгетиков в субарахноидальное пространство. Обусловлено оно воздействием опиоидов на специфические рецепторы, расположенные в крестцовом отделе спинного мозга, вследствие чего возникают угнетение парасимпатической импульсации из этих отделов, расслабление детрузора и соответственно атония мочевого пузыря и его переполнение. Как правило, данное осложнение не играет существенной роли во время обширных операций в связи с тем, что большинству больных превентивно устанавливают уретральный катетер, который оставляют для контроля диуреза на протяжении всего раннего послеоперационного периода. При отсутствии катетера для устранения задержки мочеиспускания можно использовать низкие дозы налоксона или налбуфина [32, 33].

Депрессия дыхания является самым серьезным побочным эффектом, который может наблюдаться после интратекального введения опиоидов, поэтому на начальном этапе спинальной опиоидной терапии необходим мониторинг жизненно важных функций. Частота ее возникновения, по данным разных исследований, составляет около 3% и зависит от дозы введенного препарата. Как и большинство осложнений, депрессия дыхания обусловлена распространением опиоидного анальгетика с током ЦСЖ в краниальном направлении и воздействием на рецепторы продолговатого мозга. Различают раннюю (в течение первых 2 ч после введения препарата) и отсроченную (через 6–12 ч) депрессию дыхания. Ранняя депрессия дыхания развивается очень редко при интратекальном введении фентанила [34]. Все сообщения об отсроченной депрессии дыхания связаны с интратекальным введением морфина [35]. Следует сказать, что в литературе нет четкого определения депрессии дыхания. Чаще всего используют

следующие критерии: уменьшение частоты дыхательных движений менее 8 в минуту, увеличение уровня напряжения углекислого газа в артериальной крови более 50 мм рт. ст., снижение напряжения кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт. ст., низкая сатурация артериальной крови по данным пульсоксиметрии [36]. Существуют факторы риска возникновения респираторной депрессии: применение высоких доз опиоидных анальгетиков, их повторное введение, применение седативных препаратов, возраст пациентов старше 65 лет [37]. Лечение этого осложнения включает введение малых доз агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов, что позволяет устранить депрессию дыхания, не снижая эффективности анальгезии. В крайних случаях вводится антагонист опиоидов налоксон, что приводит к быстрому и эффективному устранению депрессии дыхания [35, 38].

Описаны и другие побочные эффекты, которые наблюдаются крайне редко и в большинстве своем являются дозозависимыми и регрессируют после прекращения действия препарата. Имеются сообщения о развитии сонливости, запоров, гипералгезии, рецидивировании простого герпеса, возникновении сексуальной дисфункции, расстройствах зрения, нарушении терморегуляции, появлении отеков, нарушениях сердечного ритма, выпадении волос, нейротоксичности, аллергических реакциях [24].

Опыт применения метода в мире

В настоящее время проведен ряд крупных исследований, установивших эффективность введения опиоидов в интратекальное пространство.

В большом проспективном клиническом исследовании, проводившемся на протяжении 7 лет, Kennet H. Gwartz и соавт. [38] наблюдали 5969 пациентов, которым проводилось интратекальное введение опиоидных анальгетиков для купирования болевого синдрома после различных операций, из которых 26% составили большие урологические операции, 17% – ортопедические, 23% – общехирургические и сосудистые, 11% – торакальные и 23% – гинекологические. Опиоидные анальгетики вводили пациентам непосредственно после операции интратекально на уровне L_{III-IV} или L_{IV-V} . Наиболее часто используемыми дозами морфина для субарахноидального введения были: при трансуретральной резекции предстательной железы, трансвагинальной гистерэктомии 200–300 мкг; в травматологии и ортопедии 400–500 мкг; в хирургии нижнего этажа брюшной полости и малого таза 400–500 мкг; в хирургии верхнего этажа брюшной полости 500–600 мкг; при нефрэктомии 600–650 мкг; при ретроперитонеальной лимфоденектомии 650–750 мкг; при резекции аневризмы брюшного отдела аорты, торакотомии 650–800 мкг. В дальнейшем проводилось контролируемое пациентом обезболивание (КПО) морфином или меперидином на протяжении первых 15 ч после операции. На следующий день после операции больных просили определить удовлетворенность обезболиванием по цифровой рейтинговой шкале от 0 до 10, где цифра 0 соответствовала крайней степени неудовлетворенности, а 10 – полному удовлетворению. Средняя оценка удовлетворенностью обезболивания у пациентов составила 8,51. Исследователи фиксировали также возникновение побочных эффектов. Наиболее часто встречаемым был кожный зуд, который наблюдался у 37% пациентов, но успешно купировался введением дифенгидрамина либо инфузией низких доз налоксона, не влияющих на качество анальгезии. Тошнота возникла у 25% пациентов и с успехом лечилась противорвотными препаратами прометазин и дроперидол. Частота развития депрессии дыхания составила 3%, ее корригировали введением низких доз налоксона. Повторную интубацию трахеи не потребовалось

выполнять ни одному пациенту. Таким образом, у больных удалось добиться адекватного контроля послеоперационного болевого синдрома при хорошей коррекции возникших побочных эффектов и отсутствии угрожающих жизни осложнений.

В 2000 г. в метаанализе Gary Bennet и соавт. [6] было проанализировано 360 литературных источников с 1966 по 1999 г., посвященных интратекальному введению препаратов, в том числе и опиоидных анальгетиков: более 60 исследований и эпизодических наблюдений по использованию морфина, около 30 наблюдений по применению фентанила. В результате анализа литературы был сделан вывод, что интратекальное введение морфина в дозах, применяемых в клинической практике, способствует поддержанию адекватной анальгезии у пациентов как с острым, так и с хроническим болевым синдромом.

В другом метаанализе, результаты которого были опубликованы в 2005 г., J.R. Rathmell и соавт. [5] изучили 1436 источников за период с 1966 по 2004 г. [5]. Была исследована эффективность и безопасность интратекального введения опиоидных анальгетиков при лечении острого болевого синдрома. В отношении морфина были сделаны следующие выводы. Во-первых, оптимальная доза морфина зависит от вида хирургического вмешательства. Так, дозы до 100 мкг достаточны для обезболивания пациентов после небольших операций, например кесарево сечение, а до 500 мкг – для более травматичных операций, таких как торакотомия и операции на брюшном отделе аорты. Во-вторых, частота возникновения побочных эффектов прямо пропорциональна дозировке препарата. Наименьшая частота возникновения побочных эффектов при достаточной анальгетической эффективности наблюдается при интратекальном введении морфина в дозе 300 мкг и менее. Спектр оперативных вмешательств, при которых проводится интратекальное введение липофильных опиоидов, ограничен главным образом небольшой продолжительностью действия препаратов этой группы. Основная область применения липофильных опиоидов – это обезболивание родов как самостоятельных, так и посредством кесарева сечения, а также проведение спинальной анестезии в амбулаторных условиях, когда применяется комбинация фентанила с низкими дозами местного анестетика с целью улучшения качества анестезии и уменьшения длительности моторного блока. Авторы заключают, что интратекальное введение опиоидов может обеспечить превосходный уровень анальгезии после оперативных вмешательств как обширных, так и небольших, выполняемых амбулаторно. Выбор оптимальных дозировок для каждого вида операции позволит минимизировать частоту возникновения побочных эффектов при адекватном уровне анальгезии.

В 2009 г. N. Meylan и соавт. [39] проанализировали данные рандомизированных, контролируемых исследований по сравнению эффективности однократного интратекального введения морфина с интратекальным введением плацебо, симуляцией инъекции либо отсутствием введения в субарахноидальное пространство каких-либо препаратов у пациентов, которым проводились различные оперативные вмешательства (абдоминальные, торакальные, спинальные или ортопедические), выполняемые под общей анестезией. Всего было обследовано 645 пациентов, которым проводили субарахноидальное введение морфина в дозе от 100 до 4000 мкг. В результате показано, что интратекальное введение морфина приводит к снижению потребности в наркотических анальгетиках во время операции и уменьшению потребления внутривенно вводимых анальгетиков в течение первых 24–48 ч после операции. Интенсивность болевого синдрома бы-

ла меньше у пациентов, которым проводилось интратекальное введение морфина. У этих пациентов также сокращались сроки госпитализации и снижалась частота возникновения осложнений со стороны органов дыхания (ателектазы, гипоксемия). Среди побочных эффектов метода отмечено возникновение зуда, тошноты, рвоты и задержки мочеиспускания, избыточный уровень седации, которые, однако, не всегда требовали медикаментозной коррекции и могли проходить самостоятельно либо после назначения соответствующей медикаментозной терапии. Были описаны случаи возникновения депрессии дыхания, под которой понимали уменьшение частоты дыханий до 8–10 в минуту, снижение сатурации артериальной крови по данным пульсоксиметрии менее 85–96%, возникновение необходимости введения налоксона для обеспечения адекватного дыхательного объема, но ни у одного пациента не пришлось прибегать к реинтубации трахеи. Лечение данного осложнения проводили посредством введения низких доз налоксона, и оно было эффективным во всех случаях.

В 2009 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором анализировались работы, посвященные риску развития побочных эффектов при интратекальном введении морфина в комбинации с местными анестетиками [40]. Все пациенты были разделены на 3 группы: получающие плацебо, морфин в дозе до 300 мкг и более. 790 пациентов получали морфин и 524 – плацебо. У больных, которым проводилось интратекальное введение низких доз морфина (менее 300 мкг) в комбинации с местными анестетиками, наблюдали более высокую частоту развития зуда, тошноты и рвоты, но в то же время несколько меньшую частоту случаев развития депрессии дыхания по сравнению с пациентами из группы плацебо, которые потребляли большее количество опиоидов посредством внутривенной анальгезии по методу КПО. У больных, получавших интратекально морфин в дозе более 300 мкг в комбинации с местными анестетиками, увеличивался риск развития рвоты, зуда по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы морфина. Выявлено увеличение риска возникновения депрессии дыхания по сравнению с группой плацебо. Следует отметить, что при возникновении тошноты, рвоты и зуда с целью их коррекции с успехом применяли ондасетрон, дексаметазон, галоперидол, пропофол. Большинство эпизодов респираторной депрессии связано с введением высоких доз морфина (более 300 мкг). Возникновение депрессии дыхания наблюдалось и в 2% случаев у пациентов из группы плацебо, которым в послеоперационном периоде проводили обезболивание морфином по методу КПО. Важно подчеркнуть, что не было необходимости прибегать к реинтубации больных, у которых развивалась депрессия дыхания.

Таким образом, представленные выше данные подтверждают, что интратекальное введение опиоидных анальгетиков – это эффективный и достаточно безопасный (при условии соблюдения соответствующих правил) способ лечения острого и хронического болевого синдрома, многие годы применяемый во всем мире. При оптимальном выборе дозировок препаратов можно добиться адекватного уровня обезболивания при минимальной частоте возникновения побочных эффектов. Если же таковые развиваются, то они поддаются медикаментозной коррекции либо проходят самостоятельно.

Ситуация в России

В нашей стране невозможно легально использовать опиоиды для интратекального введения. В инструкциях к фентанилу и морфину, применяемых в России, отсутствуют указания на возможность субарахноидального введения и соответственно рекомендуемые для этого дозиров-

ки, т. е. фактически мы имеем ситуацию, когда метод не запрещен, но и не разрешен к использованию. В таких условиях любые осложнения анестезии и последующие за этим судебные разбирательства могут иметь для врача, использовавшего опиоиды интратекально, юридические последствия. Каждый из практикующих анестезиологов знает, что ряд коллег все же использует этот метод в своей клинической работе, не оформляя соответствующим образом медицинскую документацию. Считаем, что такая практика порочна и не должна существовать.

Имеющееся формальное ограничение в России для интратекального введения морфина и фентанила вызывает недоумение, так как для эпидурального введения эти препараты разрешены. В то же время общеизвестно, что из эпидурального пространства морфин и фентанил проникают в ЦСЖ, реализуя свой анальгетический потенциал [4].

Для нейроаксиального пути введения чаще используют морфина сульфат, однако возможно и использование морфина гидрохлорида, распространенного в России [41, 42]. В свое время авторы этой статьи проводили консультации с представителями Московского эндокринного завода – крупнейшего производителя и поставщика опиоидов на российском рынке на предмет возможности расширения показаний к применению опиоидов, а также выпуска специальных ампул с малыми дозами морфина для интратекального и эпидурального введения и внесения изменений в соответствующие инструкции. В ответ прозвучало, что для реализации этой задачи необходимо пройти очень сложный путь, уже пройденный много лет назад другими странами. Сначала инициировать обращение в министерство с целью разрешения внесения расширений в показания к применению, затем провести в России многоцентровые исследования, подтвердившие эффективность и безопасность метода. Чтобы затевать подобные исследования необходимо серьезное финансирование, но перед тем как производитель решится вкладывать деньги, он должен убедиться в рентабельности затеи. Мы, анестезиологи, должны вместе определить, нужно ли нам в настоящее время интратекальное введение опиоидов. И если да, то стоит объединиться и взяться за дело!

REFERENCES. ЛИТЕРАТУРА

- Goldstein A., Lowney L.I., Pal B.K. Stereospecific and nonspecific interaction of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1971; 68: 1742–7.
- Yaksh T.L., Rudy T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*. 1976; 192: 1357–8.
- Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979; 50: 149–51.
- Rathmell J.P., Neal J.M., Viscomi C.M. *Regional anesthesia [Regionarnaya anesteziya: samoe neobkhodimoe v anesteziologii]*. Moscow: MEDpress-inform; 2013. (in Russian)
- Rathmell J.P., Lair T.R., Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (5, Suppl.): S30–43.
- Bennett G., Serafini M., Burchiel K., Buchser E., Classen A., Deer T. et al. Evidence-based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 20 (2): S12–36.
- Blay M., Orban J.C., Rami L., Gindre S., Chambeau R., Batt M. et al. Efficacy of low-dose intrathecal morphine for postoperative analgesia after abdominal aortic surgery: a double-blind randomized study. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31 (2): 127–33.
- Alhashemi J.A., Sharpe M.D., Harris C.L., Sherman V., Boyd D. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2000; 14 (6): 639–44.
- Beaussier M., Weickmans H., Parc Y., Delpierre E., Camus Y., Funck-Brentano C. et al. Postoperative analgesia and recovery course after major colorectal surgery in elderly patients: a random-

- ized comparison between intrathecal morphine and intravenous PCA morphine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31 (6): 531–8.
- Mehta Y., Kulkarni V., Juneja R., Sharma K.K., Mishra Y., Raizada A. et al. Spinal (subarachnoid) morphine for off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum.* 2004; 7 (3): E205–10.
- Askar F.Z., Kocabas S., Yucel S., Samancilar O., Cetin H., Uyar M. The efficacy of intrathecal morphine in postthoracotomy pain management. *J. Int. Med. Res.* 2007; 35 (3): 314–22.
- Techanivate A., Kiatgungwanglia P., Yingsakmongkol W. Spinal morphine for post-operative analgesia after lumbar laminectomy with fusion. *J. Med. Assoc. Thai.* 2003; 86 (3): 262–9.
- Yorukoglu D., Ates Y., Temiz H., Yamali H., Kecik Y. Comparison of low-dose intrathecal and epidural morphine and bupivacaine infiltration for postoperative pain control after surgery for lumbar disc disease. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2005; 17 (3): 129–33.
- Togal T., Demirbilek S., Gulhas N., Koroglu A. Combination of low-dose (0.1 mg) intrathecal morphine and patient-controlled intravenous morphine in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Clinic.* 2004; 16 (3): 335–41.
- Bucklin B.A., Chesnut D.H., Hawkins J.L. Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia: a meta-analysis. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002; 27 (1): 23–30.
- Tobias J.D. A review of intrathecal and epidural analgesia after spinal surgery in children. *Anesth. Analg.* 2004; 98 (4): 956–65.
- Boonmak S., Boonmak P., Bunsangroen P., Srichaipanha S., Thincheelong V. Comparison of intrathecal morphine plus PCA and PCA alone for post-operative analgesia after kidney surgery. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90 (6): 1143–918.
- Schultheiss R., Schramm J., Neidhardt J. Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. *Neurosurgery.* 1992; 31 (4): 664–9.
- Winkelmuller M., Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J. Neurosurg.* 1996; 85 (3): 458–67.
- Hassenbusch S.J., Stanton-Hicks M., Covington E.C., Walsh J.G., Guthrie D.S. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1995; 10 (7): 527–43.
- Ballantyne J.C., Loach A.B., Carr D.B. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988; 33 (2): 149–60.
- Scott P.V., Fischer H.B.J. Intraspinal opiates and itching: a new reflex? *BMJ.* 1982; 284 (6321): 1015–6.
- Holtzman M., Fishman S.M. Chapter 10, Opioid receptors. In: Benzon H.T., Raja S.N., Molloy R.E., Liu S.S., Fishman S.M., eds. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2005: 87–91.
- Chaney M. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth.* 1995; 42 (10): 891–903.
- Kumar K., Singh S.I. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2013; 29 (3): 303–7.
- Snyder S.H. Opiate receptors and beyond: 30 years of neural signaling research. *Neuropharmacology.* 2004; 47 (1): 274–85.
- Loper K.A., Ready L.B., Dorman B.H. Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. *Anesth. Analg.* 1989; 68 (2): 144–6.
- Wattwil M. Postoperative pain relief and gastrointestinal motility. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1989; 550: 140–5.
- Jacobson L., Chabal C., Brody M.C. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth. Analg.* 1988; 67 (11): 1082–8.
- Lo W.K., Chong J.L., Chen L.H. Combined spinal epidural for labour analgesia: duration, efficacy and side effects of adding sufentanil or fentanyl to bupivacaine intrathecally vs plain bupivacaine. *Singapore Med. J.* 1999; 40 (10): 639–43.
- Ben-David B., Solomon E., Levin H., Admoni H., Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth. Analg.* 1997; 85 (3): 560–5.
- Rawal N., Mollefors K., Axelsson K., Lingårdh G., Widman B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth. Analg.* 1983; 62 (7): 641–7.
- Malinovsky J.M., Lepage J.Y., Karam G., Pinaud M. Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report. *J. Clin. Anesth.* 2002; 14 (7): 535–8.
- Palmer C.M. Early respiratory depression following intrathecal

- fentanyl-morphine combination. *Anesthesiology*. 1991; 74 (6): 1153–5.
35. Sultan P., Gutierrez M.C., Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs*. 2011; 71 (14): 1807–19.
 36. Ko S., Goldstein D.H., VanDenKerkhof E.G. Definitions of “respiratory depression” with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can. J. Anaesth.* 2003; 50 (7): 679–88.
 37. Etches R.C., Sandler A.N., Daley M.D. Respiratory depression and spinal opioids. *Can. J. Anaesth.* 1989; 36 (2): 165–85.
 38. Gwartz K.H., Young J.V., Byers R.S., Alley C., Levin K., Walker S.G. et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years’ experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (3): 599–604.
 39. Meylan N., Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (2): 156–67.
 40. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009; 64 (6): 643–51.
 41. Wulf H., Gleim M., Mignat C. The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J. Pain Symptom Manage.* 1994; 9 (5): 308–11.
 42. Houweling P.L., Joosten W.A. haemodynamic comparison of intrathecal morphine and sufentanil supplemented with general anaesthesia for abdominal aortic surgery. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1993; 7 (3): 283–90.
- * * *
- *4. Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М. *Регионарная анестезия: самое необходимое в анестезиологии*: пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2013. (in Russian)

Received. Поступила 20.02.15

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

приглашаем вас принять участие в работе

УЧРЕДИТЕЛЬНОГО СЪЕЗДА СООБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА С УЧАСТИЕМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР АНЕСТЕЗИСТОК

23-25 СЕНТЯБРЯ 2015 г.

Место проведения:

Санкт-Петербург, отель «СокоС Олимпия Гарден» (Батайский пер., 3А, ст.м. Технологический институт).

Создаваемое Сообщество является правопреемником Ассоциации общественных объединений анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада.

- **Участие в работе нового Сообщества может принять каждый анестезиолог-реаниматолог Северо-Запада**, так как оно будет основано на личном членстве врачей.
- В рамках Съезда пройдут выборы Правления Сообщества и утверждение Устава. Сообщество создается, прежде всего, для врачей-практиков Северо-Запада.
- Всем зарегистрировавшимся на Съезд участникам будет разослан вариант Устава. Ваши замечания и дополнения к Уставу будут систематизированы и обсуждены на Съезде при принятии окончательного варианта Устава.

Программа Съезда будет интересной и насыщенной как с научной, так и с культурной точек зрения.

*Тезисы, присланные на Съезд, будут опубликованы в журнале,
включенном в Перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов.*

Подробные условия регистрации и участия на нашем сайте www.anesth.ru

Председатель Учредительного Съезда
Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Кондратьев А.Н.