

**ФГБОУ ВО «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

На правах рукописи

Саламов Рустам Зурабович

**Оптимизация методов интраоперационного
обезболивания на основе оценки активности
компонентов эндогенной антиноцицептивной системы**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.12 – анестезиология и реаниматология

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ, д.мед.н.,
профессор Слепушкин Виталий Дмитриевич

Владикавказ 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Интраоперационное обезболивание пациентов – баланс между Активностью ноцицептивной и антиноцицептивной систем (Аналитический обзор литературы).....	15
1.1 Физиология ноцицептивной системы.....	15
1.2. Физиология антиноцицептивной системы.....	18
1.3. Методы оценки интенсивности боли.....	30
1.4. Системное введение компонентов антиноцицептивной системы.....	36
1.5. Местное применение компонентов антиноцицептивной системы.....	38
Глава 2. Материал и методы исследования.....	43
Глава 3. Результаты исследования.....	56
3.1. Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы в крови пациентов в дооперационном периоде.....	56
3.2. Параметры мониторинга, характеризующие уровень седации, ноци- цепции и миорелаксации при проведении анестезиологического пособия.....	59
3.3. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА. Расход опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для адекватного обезболивания.....	60
3.3.1. Течение послеоперационного обезболивания.....	61
3.4. Влияние введения даларгина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА и ближайшего послеоперационного периода.....	62
3.4.1. Титрование дозировок инфузируемого даларгина.....	62
3.4.2. Влияние интраоперационной инфузии различных доз даларгина на эффективность послеоперационного обезболивания...	69
3.5. Влияние введения сернокислой магнезии на течение анестезиологического пособия по методу ТВА и ближайшего послеоперационного периода.....	72

3.5.1. Титрование дозировок инфузируемой сернокислой магнезии..	72
3.5.2. Влияние инфузии различных доз сульфата магния на эффективность послеоперационного обезболивания.....	80
3.5.3. Интраоперационная инфузия сульфата магния и артериальное давление.....	84
3.6. Влияние внутривенного введения окситоцина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА и ближайшего послеоперационного периода.....	86
3.6.1. Влияние внутривенной инфузии окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч на эффективность послеоперационного обезболивания.....	86
3.6.2. влияние инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на эффективность интраоперационного обезболивания.....	89
3.6.3. Влияние инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на эффективность послеоперационного обезболивания.....	92
3.6.4. Влияние интраназального введения окситоцина на эффективность интраоперационного обезболивания.....	93
3.6.4.1. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг...	93
3.6.5. Влияние интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг на эффективность послеоперационного обезболивания.....	95
3.6.6. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг.....	96
3.6.7. Влияние интраназального введения окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг на эффективность послеоперационного обезболивания.....	98
3.7. Интраназальное введение окситоцина с целью послеоперационного обезболивания.....	99
3.8. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг пациентам мужского пола.....	101
3.9. Проведение спинномозговой анестезии без использования адьювантов.....	104
3.9.1. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта даларгина.....	106
3.9.2. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта сульфата магния.....	107

3.9.3. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта внутривенного введения окситоцина.....	109
3.9.4. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта интраназального введения окситоцина.....	110
3.10. Интраназальное введение окситоцина пациентам в послеоперационном периоде после проведения спинномозговой анестезии.....	114
Обсуждение полученных результатов.....	117
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	133
Список литературы.....	135
Использованные в тексте сокращения.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год был объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит проблема как интраоперационной, так и послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, которые выполняются и будут выполняться, направленные на изучение боли [Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Поэтому важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в интраоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. В дискуссионных работах все же превалирует мнение, что не сейчас, ни в ближайшее время невозможно будет отказаться от применения опиоидов, но должны проводиться исследования, направленные на оптимизацию обезболивания с уменьшением использования опиоидов [Lirk P., Rathmell J., 2019; Lavandhomme P., 2019; Veyskemans F., 2019].

В настоящее время довольно полно изучены нейрохимические механизмы как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем. В числе нейрохимических медиаторов антиноцицептивной системы наиболее активными являются нейропептиды: эндорфины и энкефалины [Смагин В.Г. с соавт., 1983; Слепушкин В.Д. с соавт., 1988]. Можно предполагать, что от активности нейропептидной системы может зависеть формирование чувства боли как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде. Однако подобных работ в литературе мы не встретили. Можно предположить, что выявление активности нейропептидной системы у пациентов в интра- и в послеоперационном

периоде поможет в планировании эффективного и рационального обезболивания и, возможно, позволит уменьшить назначение опиоидных анальгетиков, так как доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль [Alimian M. et al., 2014].

Также к компонентам антиноцицептивной системы относятся ионы магния, использование которых может уменьшить назначение опиоидных анальгетиков [Колесников А.Н. с соавт., 2020; Fuchs-Buder T. et al., 2021]. Ряд авторов используют внутривенное введение сульфата магния как компонент мультимодальной анестезии [Helander E.M., et al., 2017; Eric S. et al., 2018]. Считается, что использование магния сульфата является недорогим дополнением к мультимодальному режиму обезболивания, который может быть рассмотрен, особенно, если есть противопоказания или аллергии, которые ограничивают использованием других неопиоидных компонентов [Eric S. et al., 2018]. В последние годы появились отдельные работы, в которых постулируется, что один из компонентов эндогенной антиноцицептивной системы – окситоцин также может играть роль в качестве компонента обезболивания при проведении анестезиологического пособия и уменьшить расход опиоидных анальгетиков. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях доказано, что назначение окситоцина повышает толерантность организма к боли [Rach J.A. et al., 2014]. В отдельных исследованиях показано, что системное введение окситоцина при гинекологических и нейрохирургических операциях позволяет снизить расход фентанила [Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002]. В связи с этим представляется возможным путь снижения интра- и послеоперационного расхода опиоидных анальгетиков - активизация отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы: нейропептидов, ионов магния, окситоцина.

Степень разработанности темы исследования. Изучение активности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы необходимо для возможного использования компонентов в качестве адьювантов как при проведении анестезиологического пособия, так и в ближайшем послеоперационном периоде для уменьшения использования опиоидных пептидов. В работе показано, что в случае снижения содержания лей-энкефалина, окситоцина, ионов магния их дополнительное введение в интраоперационном периоде позволяет снизить расход опиоидных анальгетиков.

Цель исследования: на основе оценки активности отдельных звеньев эндогенной антиноцицептивной системы разработать методы интраоперационного обезболивания для снижения назначения опиоидных анальгетиков.

Задачи исследования:

1. Определить долю пациентов, имеющих в дооперационном периоде дефицит компонентов антиноцицептивной системы (нейропептиды, ионы магния, окситоцин) и выявить сопутствующую патологию, ассоциирующуюся с их дефицитом.
2. Определить оптимальную дозу далагина, обеспечивающую повышение уровня антиноцицептивной защиты и снижение доз наркотических анальгетиков для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания больных.
3. Определить оптимальную дозу сульфата магния, обеспечивающую повышение уровня антиноцицептивной защиты и снижение доз наркотических анальгетиков для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания больных.
4. Определить оптимальную дозу окситоцина, обеспечивающую повышение уровня антиноцицептивной защиты и снижение доз наркотических анальгетиков для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания больных.

5. Оценить эффективность дополнительного назначения даларгина и сернокислой магнезии в потребности опиатов в интра- и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии.
6. Дать сравнительную оценку системного и интраназального введения окситоцина на интенсивность потребления наркотических анальгетиков в интра- и послеоперационном обезболивании пациентов при проведении спинномозговой анестезии.

Научная новизна исследования. Впервые проанализирована активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде с целью возможного повышения мощности ее звеньев, активность которых изначально снижена. Выявлено, что в предоперационном периоде активность эндогенной антиноцицептивной системы не изменена у 52% пациентов. Снижение активности энкефалиновой системы наблюдается у 28% больных, уменьшение ионов магния в плазме крови выявлено у 12% пациентов, снижение уровня окситоцина в предоперационном периоде зарегистрировано у 8% больных. Показано, что снижение активности энкефалиновой системы ассоциируется с теми или иными нарушениями в желудочно – кишечном тракте (эрозии, язвы желудка и 12-перстной кишки), а уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови ассоциируется с гипертензией. Впервые показано, что выявленные особенности снижения мощности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы могут служить критерием для назначения экзогенных лигандов, способствующих повышению мощности компонентов антиноцицептивной системы (синтетический аналог лей-энкефалина даларгин, сернокислая магнезия, окситоцин) с целью уменьшения назначения опиоидных анальгетиков в сторону их уменьшения как в интра-, так и в послеоперационном периодах. Впервые определено, что интраоперационное введение в качестве адьюванта магнезии в зависимости от дозы может влиять как на антиноцицептивную

защиту, так и на продолжительность нейро-мышечного блока. Впервые определено, что как системное, так и интраназальное введение окситоцина в качестве адьюванта эффективно в отношении возникновения висцерального, но не соматического компонента боли.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что:

1. Доказано, что в дооперационном периоде у 48% пациентов снижена активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы, что может служить основанием для избыточного назначения опиоидов с целью адекватного обезболивания как в интра-, так и в послеоперационном периодах.
2. Снижение активности отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы ассоциируется с наличием патологических состояний : уменьшение содержания нейропептидов в крови сопровождается патологией желудочно-кишечного тракта, снижение концентрации ионов магния в крови сопровождается наличием гипертензии.
3. Коррекция сниженного компонента эндогенной антиноцицептивной системы путем экзогенного назначения соответствующего препарата (даларгин, сернокислая магнезия, окситоцин) способствует уменьшению необходимых для адекватного обезболивания опиоидов как в интра-, так и в ближайшем послеоперационном периоде.
4. Как системное, так и интраназальное назначение окситоцина обладает анальгезирующим действием в случае возникновения висцерального компонента боли и не эффективно при соматическом компоненте болевой реакции.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. По результатам обследования компонентов эндогенной антиноцицептивной системы в дооперационном периоде можно строить план обезболивающей терапии в интраоперационном периоде, учитывающий уменьшение применения опиоидов.

2. Наличие сопутствующей патологии в виде гипертонии, эрозий и язв желудочно-кишечного тракта может свидетельствовать о снижении активности нейропептидного или магниезиального компонента эндогенной антиноцицептивной системы и позволяет планировать включение в план интраоперационного обезболивания синтетического аналога лей-энкефалина даларгина, сернокислой магнезии, позволяющих повысить мощность компонентов.
3. Включение в состав анестезиологического пособия по методу ТВА даларгина, ионов магния при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств позволяет снизить использование опиоидных анальгетиков у пациентов как в интра-, так и в послеоперационном периоде.
4. Использование интраоперационно различных доз магнезии позволяет получить разные необходимые эффекты : дозы 10 мг/кг обуславливают усиление антиноцицептивной защиты и, соответственно – снижение расхода опиоидов, а дозы выше 45 мг/кг дополнительно к антиноцицептивному компоненту позволяют удлинить нейро-мышечный блок, то есть снизить расход как опиоидов, так и миорелаксантов.
5. Как системное (внутривенное), так и интраназальное введение окситоцина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств позволяет уменьшить количество используемых опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах.
6. Дополнительное назначение системного введения даларгина, сульфата магния при проведении спинномозговой анестезии при выполнении артропластики коленного сустава снижает расход опиоидов как в интраоперационном, так и в ближайшем послеоперационном периодах,
7. Системное (внутривенное) или интраназальное введение окситоцина не влияет на количество используемых опиоидов у пациентов с

артропластикой коленного сустава, выполняемой в условиях спинномозговой анестезии.

Методология и методы исследования. При выполнении настоящего исследования автор руководствовался методологией естественного научного объективизма и использовал основной метод клинической медицины – изучения клиник и механизма возникновения болевого синдрома. Избранный методологический подход позволил вскрыть диалектику связей между болевым сигналом, активностью отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы и открыл возможность для лечения болевого синдрома дополнительным назначением неопиоидных препаратов, которые могут рассматриваться в качестве адьювантов. В работе использованы клинические, функциональные, лабораторные, математические методики и приемы, а так же методики анализа и синтеза как составляющие метода научного познания объективной действительности.

Дизайн исследования: продольное, проспективное, открытое.

Объект исследования: пациенты, которым выполнялись плановые хирургические вмешательства на органах брюшной полости, нижних конечностях с использованием различных видов анестезиологического пособия.

Методы исследования: клинический, биохимический, функциональный, диагностический, статистический, аналитический.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У 52% пациентов, которым планируется выполнение оперативных вмешательств, в предоперационном периоде имеет место нормальная активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы: опиоидэргической, магниальной и окситоциновой. Снижение уровня лей-энкефалина наблюдается у 28% больных, уменьшение ионов магния в плазме крови выявляется у 12% пациентов, снижение уровня

окситоцина в предоперационном периоде регистрируется у 8% больных в предоперационном периоде.

2. Снижение уровня нейропептидов в крови ассоциируется с наличием у пациентов патологии желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы желудка и 12-перстной кишки), а уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови ассоциируется с наличием у пациентов гипертензии.

3. В случае снижения содержания лей-энкефалина в крови пациентам в составе анестезиологического пособия по методу ТВА при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств, или при применении спинномозговой анестезии при артропластики коленного сустава в интраоперационном периоде назначают даларгин, а при снижении концентрации ионов магния в плазме крови – сернокислую магнезию.

4. При выявлении снижения окситоцина в крови при включении окситоцина в состав анестезиологического пособия по методу ТВА при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств внутривенное или интраназальное введение окситоцина способствует снижению количества используемых опиоидов как в интраоперационном, так и в ближайшем послеоперационном периодах.

5. Как внутривенное, так и интраназальное назначение окситоцина пациентам, у которых выполняется артропластика коленного сустава по спинномозговой анестезией, не снижает количества необходимых для полноценного обезболивания опиоидных анальгетиков.

Личный вклад автора. Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы настоящего научного исследования (90%). Автор принимал непосредственное участие в проведении анестезиологического пособия (80%) и послеоперационного наблюдения пациентов (70%). Диссертант самостоятельно проводил обработку полученных результатов исследования, их анализ, обобщение и

подготовку публикаций. На основании полученных результатов исследования автором сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (90%).

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты работы внедрены в работу отделений анестезиологии и реанимации, хирургии, травматологии и ортопедии клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА. Основные теоретические результаты и практические рекомендации включены в циклы лекций по обезболиванию на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СОГМА.

Результаты докладывались на следующих форумах:

- Всероссийской научно-практической конференции «Индивидуальные подходы и стандарты в анестезиологии и реанимации». Геленджик, 2016 г.
- 1 Всероссийской научно-практической конференции «Интенсивная терапия критических состояний», Махачкала, 2017 г.
- конференции «Актуальные и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». Санкт-Петербург, 2018 г.
- на VIII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 2018 г.
- межрегиональной научно-практической конференции «Комплексное совершенствование системы медицинской помощи как главная парадигма реализации национального проекта «Здравоохранение». Владикавказ, 2021 г.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 11 работ, в том числе 5 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и ВАК ДНР.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста (Times New Roman, 14 п) и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, четырёх глав изложения собственного материала,

обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 14 рисунками, содержит 35 таблиц. В библиографическом указателе приведены 164 источника: 89 кириллицей, 67 латиницей, в том числе за последние 10 лет – 111 источников (71%).

ГЛАВА 1. ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ - БАЛАНС МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ НОЦИЦЕПТИВНОЙ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМАМИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Физиология ноцицептивной системы.

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов [Кукушкин М.Л., 2011].

Словарь Даля в 1863 году определил боль как «самое чувство, телесное страдание». С.И. Ожегов в 1949 году (спустя почти 100 лет) не продвинулся ни на шаг: «боль – это ощущение страдания». Советский Энциклопедический словарь в 1979 году дает следующее определение: «Боль - это психофизиологическая реакция организма, возникающая при сильном раздражении чувствительных нервных окончаний, заложенных в органах и тканях. Один из наиболее ранних симптомов некоторых заболеваний».

В 2010 году группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли выработала следующее определение : «Боль – это неприятной ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [Кукушкин М.Д., 2011; Овечкин А.М., 2012; Divya K., 2020]. Данное определение подразумевает вербальный контакт с пациентом, в то же время отсутствие подобного контакта (пациенты без сознания или с тяжелыми нарушениями интеллекта) не означает, что пациент не испытывает боли и не нуждается в обезболивании [Овечкин А.М., 2012].

В 2020 году Международная ассоциация по изучению боли дала более лаконичноеи точное определение боли : «Неприятный сенсорный и

эмоциональный опыт, связанный с актуальным или потенциальным повреждением ткани, или опыт, напоминающий таковой» [Srinivasa N.R. et al., 2020].

Феномен боли описывается как активация эндогенной ноцицептивной системы. Ноцицепция – это сигнал о тканевом повреждении, возникающий при раздражении специализированных рецепторов [Грачев В.И. с соавт., 2019]. Другие авторы определяют ноцицепцию как комплексный нейрофизиологический процесс генерации активности периферических эфферентных волокон, индуцированный разнообразными стимулами повреждающей интенсивности, с последующей передачей ноцицептивной информации в спинальные структуры головного мозга (Овечкин А.М., 2012). На наш взгляд оба определения равнозначны по сути, но второе определение дает более развернутую картину определения ноцицепции.

Теория болевого контроля была предложена в 1965 году MELZACK and WALL.

Сложный феномен боли содержит в себе четыре компонента : 1 - ноцицепция; 2-ощущение боли; 3-страдание; 4-болевое поведение [Грачев В.И. с соавт., 2019]. С нейрофизиологической точки зрения в механизме возникновения ноцицепции выделяют четыре основные стадии [Кукушкин М.Л., 2011; Овечкин А.М., 2012]:

- трансдукция- активация специализированных нервных окончаний (ноцицепторов), формирование потенциала действия;
- трансмиссия-проведение потока ноцицептивных стимулов из периферических тканей в структуры спинного мозга и далее в супраспинальные центры и кору головного мозга;
- модуляция-подавление интернейронами II пластины задних рогов спинного мозга высвобождения нейротрансмиттеров из ноцицептивных нейронов, то есть препятствие активации нейронов 2-го порядка;

-перцепция-кульминация вышеуказанных процессов, локализация и осознанное восприятие боли корой головного мозга, формирование эмоционально-аффективного компонента.

Активация ноцицепторов в условиях повреждения тканей различной этиологии осуществляется химическими веществами, так называемыми альгогенами, при помощи рецептор-опосредованного механизма [Кукушкин М.Л., 2011]. Тканевые альгонены выделяются во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота). Другая группа – альгогены плазмы крови (брадикинин, каллидин), которые, выделяясь из крови в ткани, взаимодействуют с ноцицепторами локально в области повреждения. Третью группу составляют альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-волокон (субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин).

В центральной нервной системе среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наиболее важная роль в активации ноцицептивных нейронов отводится возбуждающим аминокислотам: глутамату, аспартату, субстанции Р, нейрокинину А и кокальцигенину. Возбуждающие аминокислоты глутамат и аспартат взаимодействуют с несколькими типами глутаматных рецепторов- NMDA – рецепторы, AMPA – рецепторы [Карпов И.А., Овечкин А.М., 2005; Кукушкин М.Л., 2011]. Важное значение в активации ноцицептивных нейронов придается оксиду азота (NO)- внесинаптическому медиатору, свободно проникающему через клеточную мембрану. Оксид азота образуется в нейронах из L-аргинина при NMDA-индуцируемом возбуждении в результате активации нейрональной NO-синтетазы. Считается, что оксид азота, выделяясь из нейронов задних рогов, взаимодействует с центральными терминалями С-

ноцицепторов и усиливает выброс из них глутамата и нейрокининов [Кукушкин М.Л., 2011].

Фармакология ноцицепции с целью ослабления или подавления чувства боли представлена препаратами и методиками, которые могли бы воздействовать на четыре стадии формирования болевого импульса [Зайцев А.Ю. с соавт., 2009]:

- влияние на трансдукцию – местные анестетики, НПВС, ингибиторы протеолиза (апрротинин, трансексамовая кислота), препараты, вызывающие истощение субстанции Р при местной аппликации (препарат перца кайена);

- влияние на трансмиссию – регионарные блокады нервов, нервных сплетений – субарахноидальная (спинальная) и эпидуральная аналгезия:

- влияние на модуляцию – опиоиды, блокаторы NMDA-рецепторов (кетамин), блокаторы Са-каналов, которые могут использоваться для усиления или достижения анальгетического действия;

- влияние на перцепцию – опиоиды, барбитураты, пропофол (только устраняют непосредственное восприятие боли), бензодиазепины (повышают порог восприятия боли), нейролептики, антидепрессанты, ингаляционные парообразующие анестетики.

1.2. Физиология антиноцицептивной системы.

Деятельность сложно организованной ноцицептивной системы, о которой шла речь в предыдущей подглаве, контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов и эта система получила название антиноцицептивной системы.

Стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества, ядер покрышки серого мозга вызывает обезболивание у человека и животных [Кукушкин М.Л., 2011; Овсянников В.Г. с соавт., 2014].

Известно, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при

наличии повреждения. Один из важнейших механизмов антиноцицепции-гуморальный путь, то есть образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирующих уменьшение болевого ощущения [Овсянников В.Г., с соавт., 2014].

В отечественных клинических рекомендациях по послеоперационному обезболиванию [Овечкин А.М. с соавт., 2019] постулируется возможность дополнительного назначения адьювантных препаратов и нефармакологических методов послеоперационного обезбоживания для снижения применения опиоидов. К таковым, с нашей точки зрения, концептуально может относиться использование компонентов антиноцицептивной системы. Впервые об этом направлении в анестезиологии было постулировано в работах В.Л. Ваневского (1988), а затем В.Д. Слепушкина с соавторами (1993). К настоящему времени в литературе достаточно полно раскрыта концепция функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем в организме человека и животных, как эволюционно запрограммированного фактора приспособления организма к окружающей среде (Кукушкин М.Л., 2011; Овечкин А.М., 2012; Овсянников В.Г. с соавт., 2014). Субъективное восприятие боли не определяется одной лишь силой экзогенного или эндогенного болевого воздействия, а зависит от баланса активностей ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма. Для анестезиолога практически важно, что повышение активности антиноцицептивной системы приводит к повышению болевого порога и, следовательно, может выступать фактором анальгезии с соответствующим снижением назначаемых опиоидов [Правдивцев В.А. с соавт., 2003].

В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается: 1.опиоидэргической; 2.серотонинэргической; 3.норадренергической; 4.каннабиоидной системам мозга [Кукушкин М.Л.,2011; Правдивцев с соавт., 2003; Овсянников В.Г. с соавт., 2014].

В настоящее время выделяют три важнейших механизма антиноцицепции:

1. Поступление афферентной информации в задние рога спинного мозга по толстым миелинизированным волокнам от тактильных, температурных и рецепторов глубокой чувствительности;

2. Нисходящие тормозные влияния из центральной нервной системы на уровне задних рогов спинного мозга (энкефалин-, серотонин-, адренергические);

3. Гуморальные механизмы антиноцицепции (образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, снижающих формирование болевого ощущения). К ним, в частности, относятся аденозин, ионы магния, кортизол [Овсянников А.Г. с соавт., 2014].

Опиатэргические механизмы обезболивания.

Раскрытие антиноцицептивной функции опиоидергической системы послужило открытию в 1973 году в ЦНС опиатных рецепторов-участков связывания препаратов опия. Открытие опиатных рецепторов интенсифицировало поиск эндогенных аналогов морфина, вырабатываемых в клетках самого организма. В конце 70-х годов были выявлены эндогенные опиоиды, ими оказались короткие пептиды – продукты протеолиза гипофизарного гормона бета-липотропина., получившие название энкефалинов и эндорфинов. Энкефалины (лей-энкефалин и мет-энкефалин) и эндорфины (бета-эндорфин), образующиеся в организме, получили название эндогенных опиатов, которые, в основном, и определяют мощность эндогенной антиноцицептивной системы [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988]. Главная мишень эндогенных опиатов – мю-рецепторы. С этого времени изучение опиатергической эндогенной антиноцицептивной системы стало идти в трех направлениях. Первое – изучение содержания эндогенных опиоидов

в плазме крови, спинномозговой жидкости при разной чувствительности к болевой стимуляции : люди с большим содержанием эндогенных опиоидов отвечают снижением к нарастающему болевому стимулу, а люди с меньшим содержанием опиоидов, наоборот, отвечают повышением чувствительности [Кушлинский Н.Е. с соавт., 1985; Пузин М.Н. с соавт., 1989]. На основании этого было обнаружено, что концентрация бета-эндорфина в крови может служить критерием адекватности общей анестезии [Дарбинян Т.М. с соавт., 1993]. В послеоперационном периоде у больных формирование интенсивного послеоперационного болевого синдрома (ПБС) сопровождается снижением в крови концентрации лей-, мет-энкефалина, бета-эндорфина и, наоборот, отсутствие ПБС формируется на фоне восстановления содержания эндогенных опиоидов [Слепушкин В.Д. с соавт.,2014]. У пациентов с наличием хронического болевого тригемигнального синдрома в фазе обострения отмечено снижение в плазме уровня бета-эндорфина [Пузин М.Н. с соавт., 1989]. Колебания уровня энкефалинов является следствием активности энкефалиназы [Калюжный Л.В. с соавт., 1994]. Второе направление – попытка стимуляции выработки эндогенных опиоидных пептидов путем стимуляции структур мозга. Показано, что электрическая транскраниальная стимуляция (ТКЭ) ствола мозга как у больных во время проведения операций на сердце, так и в экспериментах на животных сопровождается увеличением в крови и в ликворе содержания бета-эндорфина, мет-энкефалина [Кацнельсон Я.С. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт., 1996). Транскраниальная чрескожная электростимуляция в эксперименте на кроликах приводит к активации эндогенных опиоидных пептидов (Кузин М.И. с соавт., 1988]. При использовании метода ТКЭ у пациентов в послеоперационном периоде возрастает уровень лей-мет-энкефалина и бета-эндорфина в крови, что сокращает количество опиоидных анальгетиков, необходимых для купирования ПБС (Слепушкин В.Д. с соавт.,2019).

Третье направление – создание препаратов на основе синтеза эндогенных опиоидов.

В начале 80-х годов в лаборатории синтеза пептидов Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР под руководством Лауреата Государственной премии СССР, доктора химических наук, проф. М.И. Титова был синтезирован синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин, который является до сих объектом клинического изучения, в том числе в анестезиологии и реаниматологии. Первоначально было обнаружено отчетливое антисекреторное действие даларгина, что послужило основой для клинического применения препарата в качестве противоязвенного средства [Чазов Е.И., 1981; Чазов Е.И. с соавт., 1981]. Позже было установлено мощное ингибирующее влияние даларгина на инкреторную функцию поджелудочной железы [Григоровский В.П. с соавт., 1991]. Эти исследования предопределило применение даларгина в настоящее время в качестве препарата для лечения язв желудка и 12-перстной кишки, панкреатита (см. Инструкцию для применения препарата). Рассмотрение энкефалинов и, в частности – даларгина, как компонента антиноцицептивной системы[(Слепушкин В.Д., с соавт., 1988; 1993; Лихванцев В.В., 1991] послужили основой для многочисленных исследований, выполненных в различных клиниках страны. Показано, что использование даларгина как компонента общей анестезии пролонгирует анальгетический эффект фентанила, тем самым уменьшая его расход [Ситников А.В. с соавт., 1993; Лихванцев В.В. с соавт., 1994; Лихванцев В.В. с соавт., 1995; Патрикеев С.А., Обухов Н.Г., 1998; Васильков В.Г. с соавт., 1991; Мороз В.В. с соавт., 1991; Слепушкин В.Д., 1991; Андрюшкин В.И. с соавт., 1991; Капустинская Н.Б. с соавт., 2003]. Но, подчеркивалось, что применение даларгина во время общей анестезии не означает полный отказ от применения морфиномиметиков, так как анальгетический компонент даларгина уступает опиоидам [Лихванцев В.В. с соавт., 1994; Гребенчиков О.А., с соавт., 1991] и его применение может

рассматриваться только как дополнительное средство защиты организма при хирургических операциях [Андрюшкин В.Н. с соавт., 1991] обладающего к тому же антистрессорным, цитопротекторным, антиоксидантным свойствами [Малышев Ю.П. с соавт., 2013]. Даларгин, обладающий комплексным неспецифическим стресс-протекторным действием, способствует гемодинамической стабильности, повышает эффективность анестезиологической защиты пациента от хирургического воздействия при обширных абдоминальных операциях и в раннем послеоперационном периоде при всех видах анестезии [Малышев Ю.П., Долмова К.А., 2011; Малышев Ю.П. с соавт., 2012]. Интраоперационное внутривенное и послеоперационное внутримышечное введение даларгина значительно пролонгирует спинномозговую анестезию [Яснев Д.С. с соавт., 2008]. Проведенные экспериментальные исследования на кроликах показали, что даларгин при локальном нанесении на спинной мозг оказывает тормозной эффект в отношении эфферентного ноцицептивного возбуждения, характерный для агонистов мю- и дельта- опиатных рецепторов [Каспаров С.А., 1991]. Эти результаты послужили основой для клинических исследований использования даларгина при региональных блокадах [Гулик В.Ф., Слепушкин В.Д., 1993], эпидуральном введении [Слепушкин В.Д., 1991; Женило В.М. с соавт., 2005]. В последние годы интерес к использованию даларгина в анестезиологии несколько угас, хотя, на наш взгляд - не совсем оправдано. Следует особо отметить, что абсолютный приоритет в клиническом использовании компонентов опиоидергической системы принадлежит советским ученым.

Показаны в экспериментальных и клинических исследованиях антиноцицептивные/анальгетические свойства *неселективных агонистов пуриновых рецепторов*. На кроликах продемонстрировано, что внутривенное введение аденозина потенцирует седативный и анальгетический компонент мидазолама [Fukunaga A. et al., 1992; Kikuta Y. et al., 1992]. Аналогичный эффект получен той же группой исследователей

на здоровых добровольцах [Fukuda K. et al., 1992]. Инфузия аденозинтрифосфата натрия (АТФ) эффективно купировала болевой синдром у пациентов, страдающих нейропатическим болевым синдромом [Карелов А.Е., 2015; Карелов А.Е. с соавт., 2008]. Это, пожалуй, уникальное свойство аденозина – способность оказывать положительный эффект при хроническом нейропатическом типе боли, когда агонисты опиоидных рецепторов не облегчают страданий. Пуриновая анальгезия оказалась эффективной во время проведения различных хирургических вмешательств [Слепушкин В.Д., Хуцишвили М.Г., 2001; Карелов А.Е. с соавт., 2011; Карелов А.Е., Лебединский К.М., 2013; Segerdahl M. et al., 1995]. При проведении оперативного вмешательства у детей с перитонитом показано, что на 30% снижается расход фентанила, тип гемодинамики из гипокинетического переходит в нормо- или в гиперкинетический [Горохов С.В., 1997; 1997а; Слепушкин В.Д. с соавт., 2001; Kourek V.V. et al., 1994]. В послеоперационном периоде пациентам для полноценного обезболивания требовалось на 25-30% меньше опиоидных анальгетиков [Карелов А.Е. с соавт., 2008; Segerdahl M. et al., 1995]. Широкого распространения методика использования АТФ в составе анестезиологического пособия не получила из-за наличия побочных эффектов: снижение сатурации гемоглобина кислородом, брадикардии, гипотензии, бронхоспазма (Карелов А.Е. с соавт., 2011), однако методика может оставаться на вооружении практической альгологии [Карелов А.Е., 2015; Карелов А.Е. с соавт., 2008].

Серотонинергические механизмы обезболивания.

Серотонин необходим для проявления центрального действия морфина, поскольку изменение серотонинергической медиации влияет на его анальгетический, локомоторный, эйфорический и гипотермический эффекты [Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Антиболевой центральный эффект серотонина связан с его антидепрессивным и противотревожным действием. Известно, что уровень серотонина в крови подвержен

суточным изменениям: высокий уровень в дневное время и низкий уровень – в ночное время суток как у здоровых людей, так и у пациентов в послеоперационном периоде [Колесников А.Н. с соавт. 2020]. Также послеоперационные пациенты в дневное время суток требуют в разы меньше обезболивающих препаратов, чем в ночное время суток [Слепушкин В.Д. с соавт., 2014], что может быть связано как с высоким уровнем энкефалинов и эндорфинов и, так и с высоким уровнем серотонина. С дефицитом серотонина связывают мигрень и другие виды головных болей [Грачев В.И. с соавт.,2019. Синтез серотонина в мозге женщин на 50% меньше, чем у мужчин. Это объясняет более высокую чувствительность женщин к боли и более частое ее возникновение по сравнению с мужчинами. В последнее время для лечения хронических головных болей напряжения используются ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране – флуоксетин, пароксетин, серталиин [Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Однако практическое применение серотонина в качестве компонента обезболивания в анестезиологии и реаниматологии на сегодняшний день не просматривается.

Адренергические механизмы обезболивания.

Значение моноаминов велико в механизмах формирования боли. Истощение моноаминов в ЦНС усиливает восприятие боли за счет уменьшения эффективности эндогенной антиноцицептивной системы [Goadsby P., Lance I., 1990]. Введение предшественника норадреналина (L-DOPS) вызывает антиноцицептивный эффект за счет увеличения в ЦНС уровня норадреналина. Норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях. Этот эффект связывают с взаимодействием норадреналина с альфа2-адренорецепторами [Takagi H., Nagima A., 1996]. Роль возбуждения центральных альфа2-адренорецепторов в функционировании антиноцицепции свидетельствует высокая

эффективность использования агонистов альфа₂-адренорецепторов (клофелин, дексмедетомидин) в лечении боли. Отсюда вытекает прикладное значение – возможность уменьшения дозировки наркотических анальгетиков при сочетанном применении опиатных и адренопозитивных веществ. В последние годы используют для уменьшения потребления опиоидов не только агонисты альфа₂-адренорецепторов, но и селективные антагонисты бета₁ – адренорецепторов, в частности – эсмолол [Grant M.C., et al., 2018; Bahr M., Williamsb.A., 2018; Lavandhomme H., 2019].

Каннабиоидные механизмы обезболивания.

Каннабиоиды – это вещества, содержащиеся в конопле. Реализация их эффектов осуществляется через взаимодействие с каннабиоидными CB₁ CB₂ рецепторами, наибольшая концентрация которых определяется в фронтально-лимбических структурах головного мозга. Показано, что при возбуждении каннабиоидных рецепторов ингибируется выделение глутамата – одного из главных компонентов ноцицептивной системы и, как следствие – уменьшается передача болевого импульса [Lee V.C. et al., 2013]. Употребление марихуаны эффективно в уменьшении боли, улучшения сна и настроения [Khelemsky Y. et al., 2017].

До операционное употребление конопли снижает потребление опиоидов у пациентов после операций на кишечнике [Jamal N. Et al., 2019]. Повышение внимания к адекватной анальгезии с минимализацией потребления опиоидов и нестероидных противовоспалительных средств послужило юридическим основанием для признания в США и некоторых других странах признания каннабиоидов для медицинских показаний и интеграции этих соединений в доказательную медицинскую практику [Bostwick M.J., 2012; Khelemsky Y. et al., 2017].

Другие компоненты антиноцицептивной системы.

Окситоцин

Исследователи относят гормон задней доли гипофиза окситоцин к компонентам нейрогуморальной антиноцицептивной системы [Правдивцев В.А. с соавт., 2003]. Показано, что окситоцин является не только нейропептидом центрального происхождения, но может синтезироваться локально путем паракриновой секреции (Gimpl G., Fahrenholz F., 2001). В экспериментах на крысах продемонстрировано наличие рецепторов окситоцина в нейронах тройничного ганглия крыс [Королева К.С., Шахирзянова А.В., 2018]. Этим можно объяснить обезболивающий эффект интраназального введения окситоцина у пациентов с хронической болью [Juif P.F. et al., 2013; Grinevich V., Charlet E., 2020]. В 7 из 13 исследований с подобным дизайном был показан положительный анальгетический эффект интраназального введения окситоцина [Терещенко С.Ю., 2020]. Как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях доказано, что назначение окситоцина повышает толерантность организма к боли [Joshua A Rach et al., 2014]. В отдельных исследованиях показано, что системное введение окситоцина при гинекологических и нейрохирургических операциях позволяет снизить расход фентанила [Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002]. Введение окситоцина в эпидуральное пространство совместно с местным анестетиком почти на 50% пролонгирует длительность эпидуральной блокады [Пшихачева Р.Х. с соавт., 2001]. Возможно, от уровня секреции центрального и периферического окситоцина, в том числе его концентрации в эпидуральном пространстве, зависит интенсивность боли при родах [Ludington-Hoe S.V., Hossein A., 2005]. Окситоцин модулирует ноцицептивный эффект через чувствительные рецепторы и амигдалиновое ядро головного мозга [Ntrsesyan Y. et al., 2017; Poisbeau P. et al., 2018].

Кальцитонин

Гормон, секретируемый в С-клетках щитовидной железы и обеспечивающий увеличение ионов кальция в крови, оказывает обезболивающий эффект при моделировании корешковых болей у самцов крыс [Yoshinori T. et al., 2019].

Периферические гуморальные механизмы антиноцицепции.

Ионы магния являются антагонистами ионов кальция и NMDA-рецепторов и могут воздействовать на механизмы ноцицепции. Свойства магния сульфата вызывать при парентеральном введении наркотический сон, анальгезию и миорелаксацию известны почти 150 лет [Плешицер Ф.Я., 1955; Никифоров М.И., Городник А.Г., 1969]. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе после тяжелых травм, развивается дефицит магния со снижением его содержания в плазме крови [Слепушкин В.Д., 1978; Tong G.M., Rude R.K., 2005]. Дополнение компонентов общей анестезии внутривенным введением сульфата магния при различных оперативных вмешательствах довольно полно изложено в обзорах И.В. Молчанова с соавт. (2008) и Motupil J., Vincent J.L. (2012). Общие положения, которые излагаются авторами при использовании сульфата магния во время проведения общей анестезии – гемодинамическая стабильность, снижение потребности в ингаляционном анестетике, опиоидных анальгетиков (фентанил, ремифентанил), повышение чувствительности к миорелаксантам различных групп , следовательно - уменьшает расход миорелаксантов [Молчанов И.В. с соавт., 2008; Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019; Steinlechner B.et al., 2006; Elsharnouby N.M., Elsharnouby M.M., 2006; Germano Filho P.A. et al.,2019; Fuchs-Buder T. et al., 2021; Han J. et al., 2021]. Уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови у больных с гипертонической болезнью [Алексеева А.П., 1966; Rude R.K. et al., 1981] могут послужить обоснованием для использования ионов магния в качестве компонента обезболивания у гипертонивных больных при выполнении

в анестезиологии. В 70-х годах прошлого столетия был синтезирован и использовался в анестезиологической практике стероидный препарат для анестезии «Виадрил» [Бунатян А.А., 1977]. Однако, введение только кортикостероидов не обеспечивает достаточный анальгетический эффект во время и после выполнения хирургических вмешательств, поэтому кортикостероиды используются только в качестве адьювантов при системном введении с другими анальгетиками [Овечкин А.М., Политов, 2018; Shen S. et al., 2018; Kang R.F. et al., 2019; Ahmed H.B. et al., 2019]. Хотя имеются в литературе отдельные сообщения, что, например, дооперационное назначение дексаметазона в дозе 16 мг (но не в дозе 8 мг) уменьшает интенсивность послеоперационной боли, позволяет снизить количество опиоидов у пациентов с тотальной артропластикой коленного сустава [Chan, Timmy Chi Wing et al., 2020]. В основном используется дексаметазон, исходя из того, что биологическая активность внутривенно введенного дексаметазона составляет 72 часа [Chin R.J., 1988. Основным свойством дексаметазона, позволяющим рассматривать его в качестве компонента в схемах послеоперационного обезболивания, является способность подавлять синтез простагландинов. Связываясь с глюкокортикоидными рецепторами в цитозоле клеток, дексаметазон снижает уровень брадикинина в тканях – основного медиатора усиления ноцицептивной стимуляции из зоны повреждения, а также способствует высвобождению нейропептидов из нервных окончаний [Buvanendran A., Kroin J., 2007].

1.3. Методы оценки интенсивности боли.

Количественная оценка интенсивности боли помогает врачу назначить лечение и отслеживать его эффективность. Количественная оценка боли может быть затруднена, потому что боль представляет собой субъективное ощущение, которое зависит от психологических, культурных и других

факторов. Поэтому непрерывно идет попытка разработок более или менее объективных методик оценки выраженности боли.

Субъективные методы оценки выраженности боли по достоверным рейтинговым шкалам, рекомендуемые Американским обществом боли (The Journal of Pain, 2016):

Цифровая рейтинговая шкала (NRS).

1. Боль оценивается по шкале от 0 до 10 (0 = нет боли; 10= невыносимая боль)
2. Пациента просят указать числовое значение на шкале, наиболее точно описывающее интенсивность боли.

Вербальная рейтинговая шкала (VRS).

0. нет боли

1. слабая

2. умеренная

3. сильная

4. невыносимая боль

Визуально - Аналоговая Шкала (ВАШ). Широко применяется в клинической практике с 80-х годов прошлого века и представляет собой линию длиной в 10 см, концы которой соответствуют крайним степеням интенсивности боли – от «нет боли» до «нестерпимая боль» (Рисунок 1 А). Больному предлагается оценить боль и сделать отметку, соответствующую интенсивности болевого синдрома в настоящий момент. Расстояние измеряют в сантиметрах. Преимущества шкалы ВАШ – простота измерения, быстрая оценка результата. Недостатки – произвольное нанесение больным отметок на шкалу и несоответствие

устной оценке боли, а также трудность обучения тяжелобольных и пациентов преклонного возраста. ВАШ удобна для индивидуального мониторинга боли (Волчков В.А. с соавт.,2006).

Используют также мимическую рейтинговую шкалу «гримас боли» (**Рисунок 1. Рисунок 1.А - визуально-аналоговая шкала (ВАШ); Б – мимическая рейтинговая шкала**



А



Б

Словесная рейтинговая шкала (СРШ). Представляет собой список слов, из которых пациент выбирает слово, наиболее точно характеризующее его боль. Комбинация выбранных слов указывает на природу боли – послеоперационная, онкологическая, ревматическая и т.д. Для описательной характеристики боли, оценки ее силы используют различные анкеты и опросники. Наиболее употребим в клинической практике опросник МакГилла, а именно – его краткая форма.

К опросникам оценки интенсивности и продолжительности боли относится Дармутская болевая анкета, оценивающая интенсивность и продолжительность боли в течение суток что позволяет оценить интенсивность боли в часовой промежуток и назначить упреждающую анальгезию.

У неспособных к общению взрослых пациентов в отделениях анестезиологии ,реанимации и интенсивной терапии используют шкалы SPOT и VPS, сравнительная воспроизводимость которых одинакова (Reinberg S. etal., 2017).

Недостаточно оценивать боль только в состоянии покоя. Врачам следует оценивать боль и в покое и при активности. Время рекомендуемое для повторной оценки боли после обезболивания : 15-30 мин после парентерального введения анальгетиков и 1-2 часа после их перорального приема.

Объективные методы оценки выраженности боли.

Электромиография и исследование нервно-мышечной проводимости. Эти два метода, дополняя друг друга, применяются для подтверждения диагноза синдромов ущемления, корешковых синдромов, травмы нерва и полинейропатий. Позволяют дифференцировать неврологические заболевания от мышечных, а также определить уровень поражения нервной системы – спинной мозг, корешки спинномозговых нервов, нервные сплетения и периферические нервы (Морган-млДж.Э. с соавт.,2011).

Объективная алгезиметрия путем измерения двигательных и вегетативных (ЧСС, ЧДД) реакций на боль (Walco G.A.,2004). Повышение указанных показателей является показателем интенсивности болевого синдрома.

Способ оценки интенсивности послеоперационных болей при помощи манометра. На плечо пациента накладывается манжетка от тонометра. Больному предлагается соотнести интенсивность боли, создаваемой манжетой тонометра при нагнетании от 100 до 400 мм рт.ст., с ощущениями в послеоперационной ране. Получают выраженность боли в послеоперационной ране в объективных показателях – мм рт.ст. (Военнов О.В., Бояринов Г.А., 2009).

Метод реовазографии нижних конечностей. По величине амплитуды реовазограммы (РВГ) можно оценить выраженность болевого синдрома ишемического или поясничного корешкового происхождения. При выраженном болевом синдроме отмечается уплощение вершины и снижение амплитуды реоволн (Волчков В.А. с соавт., 2006).

Метод определения состояния вентиляционной функции легких с использованием спирографии. Уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) развивается в ответ на возникновение болевого синдрома (Волчков В.А. с соавт., 2006).

Измерение объема вдыхаемого воздуха, определяемое путем проведения инспираторной спирометрии с использованием нагрузочного спирометра.

Пациенту до операции предлагается через мундштук нагрузочного спирометра Соасн 2 сделать однократный максимальный вдох. Полученный объем вдыхаемого воздуха в мл принимается за 100%. В послеоперационном периоде пациенту вновь предлагают через мундштук нагрузочного спирометра произвести однократный максимальный вдох. При уменьшении объема вдыхаемого в мл воздуха на 30% от дооперационного уровня прогнозируется возможность наступления болевого синдрома через 25-30 минут, а при снижении значений максимального вдоха менее 60% - через 15-20 минут, что является

основанием для проведения упреждающего обезболивания (Патент № 2685490 по заявке №20181173410 от 10 мая 2018 г. Авторы: Г.В. Цориев, В.Д. Слепушкин, С.М. Калоева «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций»).

Метод измерения кожной проводимости. Измеряют параметры кожной проводимости, зависящие от интенсивности боли, а именно - количество пиков кожной проводимости в секунду, что коррелирует с уровнем норадреналина. На основе данного метода Х. Сторм разработал прибор - детектор болевого стресса MedStorm производства MedStormInnovation, Норвегия (А.А. Буров с соавт., 2013).

Определение индекса анальгезии-ноцицепции. Метод основан на анализе изменения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, оцениваемой по интервалу RR электрокардиограммы со специальной программы математической обработки. Технология реализована в приборе ANI-Monitor (MetroDolaris, Франция). Данные выводятся на экран прибора в числовом выражении от 0 до 100 (0 - максимальный уровень испытываемой боли, 100 - отсутствие боли).

Монитор анальгезии **NOL(MEDA SENSE)**. Метод основан на измерении и интегральной оценки нескольких параметров: температуры, гальванической кожной реакции, акселерометрии, фотоплетизмографии, которые изменяются под влиянием активности симпатической нервной системы. Все параметры снимаются с одного пальчикового датчика и выводятся на монитор в виде цифровых результатов: от 0 до 25 - хорошее обезболивание, выше 25 - наличие боли, требующее введение анальгетиков.

Лабораторные методы оценки выраженности боли.

Больше применимы для научных исследований, чем для практической деятельности, так как показатели врач получает через определенное время после забора крови, а не в режиме online.

В нейроэндокринных реакциях на болевой стресс участвуют системы :

- Симпато-адреналовая система
- Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС)
- Нейропептидная система

В качестве маркера активности симпато-адреналовой системы в ответ на боль определяют экскрецию норадреналина с мочой (Волчков В.А. с соавт., 2006). Увеличение экскреции норадреналина и повышение уровня глюкозы в крови рассматривают как маркеры интенсивности боли.

Маркерами активности ГГНС являются пролактин, кортизол крови (Cepeda M.S. et al., 2003; Prigent H. et al., 2003), уровень которых возрастает в ответ на появление боли. Маркерами активности нейропептидной системы в ответ на болевой стресс служат лей-энкефалин, мет-энкефалин, бета-эндорфин, субстанция P, определяемые в крови и в слюне (Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Муравьева А.А., 2012; Dubois M. et al., 1981; TaoDeng-Shun et al., 2002). Снижение уровня нейропептидов рассматривают как угнетение активности антиноцицептивной системы, что сопровождается появлением болевого синдрома.

1.4. Системное введение компонентов антиноцицептивной системы.

Систематизируя данные о компонентах антиноцицептивной системы, приведенные в подглаве 1 настоящего обзора, можно сделать вывод, что в настоящее время в анестезиологической практике используют компоненты антиноцицептивной системы в качестве адьювантов с целью

снижения применения опиоидов для достижения адекватного обезболивания – так называемый «опиоидсберегающий эффект» [Чурюканов М.В. с соавт., 2018].

Рассматривают как бы 2 модели защиты пациента от боли во время выполнения оперативного вмешательства: первая, которую условно можно назвать «американской», предусматривает обязательное использование ингаляционных анестетиков в составе комбинированной общей анестезии; вторая – «европейская», ориентирована на отказ от применения газовых анестетиков и предполагает сочетанное использование нескольких препаратов, вводимых внутривенно и селективно действующих на различные стресс-индуцированные системы пациента [Лихванцев В.В. с соавт., 1994].

Системное введение предусматривает возможность использования следующих компонентов антиноцицептивной системы.

1. Из группы опиатергических механизмов обезболивания – синтетический аналог лей-энкефалина – *даларгин*. Не описаны противопоказания и побочные осложнения. Широко использовались в 90 годы прошлого столетия.
2. Неселективные агонисты пуриновых рецепторов – аденозинтрифосфат (АТФ). Широкого распространения методика использования АТФ в составе анестезиологического пособия не получила из-за наличия побочных эффектов : снижение сатурации гемоглобина кислородом, брадикардии, гипотензии, бронхоспазма.
3. Из группы адренергические механизмы обезболивания - агонисты альфа₂ – адренорецепторов : клонидин (клофелин), дексмедетомидин. В последние годы дексмедетомидин получил большое распространение в так называемой «малой» или амбулаторной хирургии. Среди побочных эффектов отмечается брадикардия, гипотония и послеоперационная седация. В качестве адьювантов используют и селективные антагонисты бета₁ – адренорецепторов, в частности – эсмолол.

4. *Периферические* гуморальные механизмы антиноцицепции:

4.1. Ионы магния. В 80-х годах прошлого столетия использовался так называемый «магнезиальный наркоз». В последние десятилетия используются ионы магния как адьювантные компоненты общей анестезии.

4.2. Глюкокортикоиды – используются в качестве адьювантов в некоторых схемах общей анестезии. Необходимо помнить об иммуносупрессорных свойствах глюкокортикоидов. Преимущество отдается дексаметазону. Менее эффективен в схемах мультимодального обезболивания при ортопедических операциях. Более обнадеживающие результаты получены у пациентов, оперированных на позвоночнике. Побочные эффекты системного введения дексаметазона – повышение уровня глюкозы, повышенный риск частоты послеоперационных инфекционных осложнений [Овечкин А.М., Политов М.Е., 2018].

1.5. Местное применение компонентов антиноцицептивной системы.

Если с системным введением компонентов антиноцицептивной системы более или менее все понятно, то есть они имеют свою точку приложения, связываясь с рецепторами различных отделов нервной системы, то с местным использованием ряда компонентов возникают вопросы, на которые мы не можем найти ответы. А именно: на какие рецепторные или иные механизмы действуют те или иные препараты при местном использовании? Но, тем не менее, эффект в виде опиоидсберегающего действия в ряде случаев имеется.

Так, в рандомизированном двойном исследовании показано, что добавление клонидина к левобивупакаину при блокаде подвздошного нерва снижает потребность в опиоидах пациентов в послеоперационном периоде [Charvin M. et al., 2020]. Также добавление дексмететомидина к местным анестетикам при выполнении блокад периферических нервов увеличивает продолжительность послеоперационной анальгезии, хотя при

этом в числе важных побочных эффектов отмечались брадикардия и гипотония [Schnabel A., et al., 2018]. Местная инъекция дексметомидина уменьшает невралгию, вызванную лигированием спинного нерва на моделях животных [Hong-Btom Baе, 2017; Eric A. et al 2018], одновременно уменьшает местный воспалительный ответ в месте инъекции [Sukegawa S. et al., 2014]. Также добавление дексметомидина к местному анестетику артикаину повышает антиноцицептивный ответ на термальное воздействие у крыс [Yukako Tsutsui, Katsuhisa Sunada, 2020]. Интраартикулярное введение бупивакаина и дексметомидина эффективно для продолжительности послеоперационного обезболивания при выполнении операции артропластики коленного сустава [Aytuluk H. et al., 2019], при локальном инфильтрационном введении при герниопластике у детей [Simin A. et al., 2020]. Еще более оригинальное сочетание – перинеуральное введение дексаметазона и дексметомидина, которое пролонгирует анестезию при супраклавикулярном блоке у пациентки со сложным региональным болевым синдромом [Jared H. et al., 2020]. Но, опять возникает вопрос: через какие пути осуществляется местный эффект альфа2-адреностимуляторов? Почему кортикостероиды в сочетании с альфа2-адренорецепторами дают пролонгированный обезболивающий эффект? Альфа2-адренорецепторы имеют представительство только в центральной нервной системе!

Что касается ионов магния, то имеются данные, что интраартикулярное введение сульфата магния с бупивакаином эффективно блокирует послеоперационную боль у пациентов с артроскопическими операциями на коленном суставе [Aytuluk H. et al., 2019]. Добавление магния сульфата к бупивакаину вызывает эффективный блок при проведении подключичной плексусной блокады [Aslual M., 2019]. Считается, что при местном применении ионы магния изменяют деполяризацию опиатных рецепторов и далее оказывают действие через

спинальные рецепторы NMDA [Helander E.M. et al., 2017; Eric S. Et al., 2018].

Добавление дексаметазона к левобупивакаину при поперечном блоке передней брюшной стенки при выполнении тотальной гистерэктомии удлиняет время до применения первой инъекции опиоида [Karnjanawanichku O. et al., 2019], удлиняет анальгетический эффект местных анестетиков при блокаде плечевого сплетения (Корячкин В.А. с соавт., 2016; Movafegh A. et al., 2006). На животных было показано, что перинеуральное введение дексаметазона в качестве адьюванта может оказывать нейротоксическое действие [Knight J.V. et al., 2015]. Локальная нейротоксичность является серьезной проблемой использования местных анестетиков и адьюванты в этой ситуации играют дополнительную негативную роль [Овечкин А.М., Политов М.Е., 2018]. Дексаметазон в концентрации 133 мкг/мл в комбинации с ропивакаином повышает токсические действие местных анестетиков на изолированный сенсорный нерв (Williams B. et al., 2011), хотя это не было подтверждено при исследованиях на людях [DeOliveira G.S. et al., 2014]. Но, все вышеуказанные факторы в сочетании с влиянием перинеурального или внутривенного введения дексаметазона заставляют делать выбор в пользу последнего.

И совсем непонятно, с физиологической точки зрения, почему местное введение бупивакаина с соматостатином (соматостатин - гормон гипоталамо-гипофизарной системы) оказывает отчетливое антиноцицептивное действие при моделировании послеоперационной боли у грызунов [Kumar R. et al., 2018].

Своеобразное увлечение различными коктейлями при перинеуральном обезболивании оставляет много вопросов, в том числе и о последствиях такого введения на функцию нервных проводников.

Выше мы привели работу, в которой было продемонстрировано на животных, что периневральное введение дексаметазона в качестве адьюванта может оказывать нейротоксическое действие [Knight J.V. et al., 2015], хотя это и не было подтверждено при исследованиях на людях [DeOliveira G.S. et al., 2014]. Но, если проанализировать данные работы, то на животных показано токсическое действие на уровне гистологических исследований, а на людях – на уровне нейрофизиологических исследований. В 2018 году опубликовано, на наш взгляд, уникальное исследование [Ляхин Р.Е., Гемуа А.С., 2018], в котором продемонстрировано в экспериментах на крысах, что локальное введение бупивакаина в область седалищного нерва вызывает развитие периневального отека, отека структур нерва и дистрофические изменения нервных волокон. В мышечной ткани развивается периваскулярный отек, регистрируются сократительные контрактуры и снижение поперечной исчерченности мышечных волокон. Что же дальше будет с этими структурами? Поэтому, наш взгляд излишне увлечение периневального введения различных медикаментов.

Заключение. Открытие физиологов в отношении функционирования в организме человека и животных эндогенной антиноцицептивной системы позволило дать надежду на полное избавление от боли путем активации антиноцицептивной системы или введением ее отдельных компонентов и, соответственно, ухода от опиоидов. Когда бывает необходима так называемая «опиоид- свободная хирургия»? Показаниями к такой хирургии являются: ожирение, синдром сонного апноэ, хроническая обструктивная болезнь легких, сложные региональные болевые синдромы, онкопатология, толерантность к опиоидам [Eric S. et al., 2018]. Однако, за прошедшие тридцать с лишним лет надежды не оправдались. Это связано с несколькими моментами. Во-первых, компоненты антиноцицептивной системы не могут полностью блокировать активность ноцицептивной системы. Во-вторых, практически все использованные адьюванты, о

которых говорилось выше, предложенные для снижения потребности в опиоидах, имеют побочные эффекты и их назначение следует тщательно рассматривать как часть общего риска. В третьих, необходимы хорошо контролируемые испытания, необходимые для понимания рисков и преимуществ нового подхода – активации эндогенной антиноцицептивной системы. Из всего спектра компонентов антиноцицептивной системы в качестве адьювантов нам на сегодняшний день представляется наиболее перспективным направлением изучение опиатергической системы в практической анестезиологии и реаниматологии, поскольку к тому же даларгину не выявлено и не описано сколько нибудь серьезных побочных эффектов. Системное введение других адьювантов должно быть строго по показаниям, которые необходимо определять в каждом конкретном случае.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью разработки метода интраоперационного дифференцированного анестезиологического пособия, после одобрения Этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА, нами было выполнено двойное слепое, контролируемое проспективное рандомизированное клиническое исследование [Болякина Г.К., 2008]. План рандомизации был сгенерирован по закону случайных чисел на сайте www.randomization.com (seed 7481).

Набор клинического материала проводился на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница Северо-Осетинской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБУЗ КБ СОГМА) с сентября 2016 года по август 2020 года.

Настоящее исследование проводилось в рамках научного направления ФГБОУ ВО СОГМА: «Проблемы травматологии, неотложной и восстановительной хирургии».

Информирование согласие пациента на участие в исследовании, макет анкеты пациента одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (сентябрь 2017 года).

Всего выключено в анализ 456 пациентов, которым по показаниям выполнялись хирургические вмешательства. Возраст пациентов составлял от 40 до 70 лет (в среднем – $52,6 \pm 7,2$ года, медиана – 54,6), из них мужчин – 183 (40,2%), женщин – 273 (59,8%).

Виды оперативных вмешательств и количество пациентов приведено в Таблице 1.

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств и количество пациентов

Оперативное вмешательство	Количес тво	%
Абдоминопластика	88	19,3
Правосторонняя гемиколэктомия	72	15,8
Панкреатодуоденальная резекция	29	6,4
Эндопротезирование коленного сустава	205	45,0
Тотальная интраабдоминальная пластика тазового дна	62	13,6
ИТОГО	456	100

Видно, что 45% от всех оперативных вмешательств приходится на ортопедические вмешательства и 55% - на хирургические.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 40 до 70 лет;
2. Не требовалось серьезной медикаментозной предоперационной подготовки (не более двух дней);
3. Оперативное вмешательство должно проводиться обязательно в утренние часы;
4. Наличие информированного согласия пациента на обследование;
5. Наличие ясного сознания и понимания обстановки;
6. Физическое состояние по ASA I-II степени;
7. показания к анестезиологического пособию в виде тотальной внутривенной анестезии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующая сердечно - сосудистая, эндокринная, почечно-печеночная дисфункция, требующая медикаментозной коррекции;
2. Интраоперационная кровопотеря, потребовавшая трансфузии компонентов крови;
3. Кровопотеря в первые сутки после выполнения хирургического вмешательства, потребовавшая трансфузий компонентов крови;
4. Опиоидная зависимость, которая требует увеличения как интра, так и послеоперационной анальгетической терапии [Калоева С.К. с соавт.,2016; Ma Z., et al.,2012];
5. Никотиновая зависимость, которая требует увеличения опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах [Багомедов В.Р. с соавт., 2012; Kim D.H., 2017]. Курящих пациентов включали в исследование, если они отказывались от курения за один месяц до оперативного вмешательства [В.Д. Слепушкин с соавт.,2018];
6. Увеличение в предоперационном периоде уровня глюкозы при отсутствии сахарного диабета, так как это обстоятельство требует повышения в послеоперационном периоде опиатных анальгетиков [Созиева А.К., Слепушкин В.Д..2014].
7. Противопоказания к проведению анестезиологического пособия по типу ТВА ;
8. Наличие в анамнезе поливалентной аллергии, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, органического поражения центральной нервной системы.

Виды проводимых анестезиологических пособий представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Виды анестезиологического пособия

Вид анестезиологического пособия	Количество	% от общего количества пособий	Группы пациентов
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА (пропофол+фентанил+эсмерон)	58	12,7	1
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА+даларгин	43	9,4	2
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА+магния сульфат	45	9,9	3
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА+ внутривенное введение окситоцина	39	8,6	4
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВАу женщин+ интраназальное введение окситоцина	26	6,0	5
Эндотрахеальный наркоз у мужчин+интраназальное введение окситоцина	28	6,1	6
Спинномозговая анестезия с седацией (маркаин+пропофол)	49	10,6	7
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+даларгин	48	10,6	8
7Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+магния сульфат	48	10,6	9
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+ внутривенное введение окситоцина	38	8,3	10
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+интраназальное введение окситоцина	34	7,5	11
ИТОГО	456	100	

В рамках каждой из групп рандомизацию по подгруппам проводили методом «слепых» конвертов.

Демографические и клинические характеристики пациентов групп приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов

Параметры	1 гр	2гр	3гр	4гр	5гр	6гр	7гр	8гр	9гр	10 гр	11 гр
возраст (года)	8,3± 4,1	7,8± 5,0	2,2± 3,4	1,9± 6,0	9,1± 2,2	2,9± 4,0	9,8± 4,6	9,9± 5,1	5,0± 4,6	7,2± 3,4	7,9± 3,0
пол	-29 -20	-13 -24	-18 -21	-14 -21	-13 -20	-10 -8	-20 -26	-13 -30	-20 -23	-26 -10	-21 -11
рост (см)	74,5 ±1,8	72,3 ±1,3	70,8 ±1,0	71,5 ±1,5	71,3 ±1,6	70,5 ±1,6	71,5 ±1,4	71,6 ±2,0	65,4 ±1,2	67,4 ±1,5	68,9 ±3,3
масса тела (кг)	7,8± 2,1	7,9± 2,0	6,5± 1,8	6,8± 1,6	7,9± 2,0	5,8± 1,8	6,8± 1,6	7,9± 1,2	6,9± 1,8	7,0± 1,7	7,2± 1,9
SA I/II	9/10	3/4	0/9	9/4	0/1	7/1	2/14	9/14	0/13	0/6	5/6

Примечание: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm m$).

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm m$).

Из данных, представленных в Таблице 3, видно, что все группы пациентов стратифицированы по гендерному признаку, физическим характеристикам и тяжести состояния, что дало возможность получить достоверно сравнимые результаты.

Мониторинг пациентов осуществлялся по типу Гарвардского стандарта 2 и включал : БИС-мониторинг, АД неинв., ЧСС, SpO₂, оценку нейромышечного блока аппаратом TOF, содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе – E_tCO₂ (капнография). Определялось насыщение капиллярной крови кислородом при помощи монитора церебральный/соматический оксиметр INVOS. Во время проведения анестезиологического пособия потребность в назначении фентанила оценивалась по приросту ЧСС и АД сист выше 15% от периода вводного наркоза и по степени уменьшения насыщения капиллярной крови кислородом по показаниям соматического оксиметра - более чем на 10% [В.Д. Слепушкин с соавт.,2014].

В ряде случаев для оценки степени анальгезии использовали методику NOL-технологии. Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА глубина седации, по данным БИС-спектрального монитора, поддерживалась на уровне 50-55, а при проведении седации во время спинномозговой анестезии – на уровне 75-70. В послеоперационном периоде оценку интенсивности послеоперационного болевого синдрома оценивали по 10-бальной визуально-аналоговой шкале ВАШ (VAS–visual analogue scale) и при помощи экспираторного спирометра [Цориев Г.В. с соавт., 2019]. Во время проведения анестезиологического пособия высчитывали количество израсходованного фентанила в мкг/кг/ми, и в течение ближайших суток после операции – количество использованного 2% раствора премодела в мл.

Клинико-лабораторное обследование пациентов

В образцах венозной крови определяли: лей-энкефалин - методом ИФА коммерческими наборами на автоматическом иммуноферментном анализаторе, ионы магния – на автоматическом биохимическом анализаторе, окситоцин – методом ИФА коммерческими наборами на автоматическом иммуноферментном анализаторе.

Образцы венозной крови брались в утренние часы за сутки до проведения операции и анестезиологического пособия, а также в середине анестезиологического пособия.

Референтными границами считали показатели биохимических параметров, полученных у 26 добровольцев в возрасте 22 – 48 лет. Результаты, полученные в образцах крови добровольцев, укладывались в общепринятые референтные значения биохимических параметров крови [Комаров Ф.И., Коросвкин Б.Ф., 1999].

Материально-техническое обеспечение исследования

Для проведения тотальной внутривенной анестезии (ТВА) с у всех пациентов использовали следующие препараты:

1. Пропофол (2,6-бис-(1-Метилэтил) фенол), регистрационный номер РЛС РФ, П №12345/01, Код CaS 2078-54-8.
2. Фентанил (N-Фенил –N-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил] пропанамид), регистрационный номер РЛС РФ Р №002020/, Код CAS 437-38-7.
3. Эсмерон (Рокурония бромид), регистрационный номер РЛС РФ П №126646/01, Код CAS 439-14-5.

Используемые адьюванты :

1. Даларгин (тирозил-Д-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат). Код АТХ: А16АХ
2. Магния сульфат (Магнезия). Код АТХ: В05ХА05
3. Окситоцин. Код АТХ: НQ 1ВВ02

Способ введения адьювантов : внутривенный или интраназальный (окситоцин).

Мониторинг безопасности пациентов в условиях проведения ТВА обеспечивался применением следующей аппаратуры:

1. Стандартный монитор анестезиологический imes 10 (Mindrai, Китай);

2. Монитор глубины утраты анестезии – БИС-монитор “Vista” (Covidien, USA).

3. Наркозно-дыхательный аппарат WATO EX – 35 с блоком капнометрии (Mindray, Китай);

4. Монитор нейро-мышечной передачи TOF-Watch (Organon, Schering-Plough Corp.);

5. Монитор оценки анальгезии NOL Technology.

При выборе метода анестезиологического пособия (ТВА с использованием ИВЛ) при выполнении оперативных вмешательств – абдоминопластика, правосторонняя гемиколэктомия, панкреатодуоденальная резекция, тотальная интраабдоминальная пластика тазового дна – мы исходили из следующих предпосылок:

- длительность оперативного вмешательства (не менее 2,5 часа);
- возможность массивного интраоперационного кровотечения;
- возможность оценки интраоперационного обезболивания пациента с использованием NOL- технологии и оценки антиноцицептивного действия адьювантов, что невозможно провести при выборе метода спинномозговой анестезии или эпидуральной анестезии с дополнительной седацией.

Протокол проведения стандартной ТВА с использованием ИВЛ:

- *Премедикация* : димедрол 0,1 мг/кг за 30 минут до подачи пациента в операционную внутримышечно;
- *Преоксигенация*: обязательна, в течение 3-4 минут;
- *Индукция*: пропофол 4 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, эсмерон 0,6 мг/кг;
- *Интубация трахеи*: интубационной трубкой соответствующего размера;

- *Поддержание анестезии:* фентанил (по клинике) + пропофол (2-6 мг/кг · ч (БИС-монитор по показаниям в пределах 45-50 [Келли С.Д., 2009; Потиевская В.И. с соавт.,2016; Слепушкин В.Д. с соавт., 2011; 2014];
- *Миоплегия:* эсмерон (по показаниям монитора нейро-мышечной передачи или блока оценки нейро-мышечной проводимости БИС-спектрального монитора [Слепушкин В.Д. с соавт., 2014; Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д.,2019];
- Используют внутривенную инфузию адьювантов : даларгин, магния сульфат, окситоцин или интраназальное введение окситоцина;
- *Объем инфузии:* сбалансированные многокомпонентные изоосмолярные кристаллоидные растворы в дозе 5-7 мл/кг · ч.

Протокол проведения спинномозговой анестезии:

- Внутривенная инфузия 500 мл кристаллоидов;
- *Премедикация :* раствор димедрола 0,1 мг/кг за 30 минут до подачи пациента в операционную внутримышечно;
- *Пункция* иглой в промежутке L_{II}-L_{III} или L_{III}-L_{IV} с соблюдением правил асептики и антисептики в положении сидя;
- Вводят раствор бупивакаина в дозе 2 мг/кг массы тела;
- Укладывают пациента на спину;
- Проводят постоянную инфузию пропофолом до достижения уровня утраты сознания по показаниям БИС-монитора на уровне 75-70;
- Через маску подается увлажненный кислород со скоростью 3-5 л/мин;
- Используют инфузию адьювантов : даларгин, магния сульфат, окситоцин или интраназальное введение окситоцина;
- *Объем внутривенной инфузии:* сбалансированные многокомпонентные изоосмолярные кристаллоидные растворы в дозе 5-7 мл/кг · ч.

Методика интраназального введения окситоцина. После проведения вводного наркоза, интубации трахеи и начала проведения ИВЛ пациенткам интраназально вводили раствор окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг (примерно по 0,4 – 0,5 мл в каждый носовой ход) или в дозе 0,120 МЕ/кг массы тела (примерно по 0,8 – 1,0 мл в каждый носовой ход).

Методы исследования:

- Гарвардский стандарт мониторинга – ЭКГ, ЧСС, неинвазивное измерение АД, капнометрия (EtCO₂), измерение насыщения гемоглобина артериализованной крови кислород – SpO₂;
- БИС-мониторинг глубины угнетения сознания (BIS);
- Мониторирование нейро-мышечной проводимости (TOF-Watsh);
- Измерение почасового диуреза;
- О необходимости введения фентанила во время проведения анестезиологического пособия принимали решение при возрастании ЧСС более чем на 15% от уровня величин, регистрируемых при вводной анестезии и при уплощении реоплетизмограммы монитора более чем на 1/3 (в мм) от уровня, регистрируемого при вводной анестезии.

При проведении оперативных вмешательств и анестезиологического пособия о необходимости назначения фентанила судили на основании показаний монитора NOL – технологии. Монитор аналгезии NOL (MEDA SENSE). Метод основан на измерении и интегральной оценки нескольких параметров: температуры, гальванической кожной реакции, акселерометрии, фотоплетизмографии, которые изменяются под влиянием активности симпатической нервной системы. Все параметры снимаются с одного пальчикового датчика и выводятся на монитор в виде цифровых результатов: от 0 до 25 - хорошее обезболивание, выше 25 - наличие боли, требующее введение анальгетиков [Edry R. et al., 2016; Lavandhomme P., Thienpont E., 2019]:

100 > NOL > 25 – соответствует ноцицептивной реакции на раздражающие стимулы;

25 > NOL > 0 – соответствует аналгезии.

Во время хирургической агрессии $NOL < 10$ в течение более 2 мин говорит о глубокой аналгезии [Edry R., Sessler D.I., 2016; Jildenstol P., 2018].

- С окончанием оперативного вмешательства рассчитывали количество фентанила в $\text{мкг/кг} \cdot \text{мин}$, израсходованного во время проведения анестезиологического пособия.

Послеоперационный период.

Определялось время в часах, которое проходило от окончания анестезиологического пособия до необходимости первого введения опиоида с целью купирования послеоперационного болевого синдрома.

Рассчитывалось количество препарата, которое было необходимо для купирования послеоперационного болевого синдрома :

- Раствор промедола 2% - в мл/сутки. Раствор инъецировался внутримышечно по требованию пациента.

Методы оценки послеоперационного болевого синдрома:

- С помощью шкал оценки боли: вербально – рейтинговой шкалы (ВРШ), цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) – в зависимости от психического состояния пациента (Овечкин А.М. с соавт., 2019);
- С помощью оценки функции внешнего дыхания с использованием инспираторной спирометрии при помощи аппарата Coach 2 (Цориев Г.В. с соавт., 2019). Суть метода заключается в следующем. Пациенту до операции предлагается через мундштук нагрузочного инспираторного спирометра Coach 2 сделать однократный максимальный вдох.

Полученный объем вдыхаемого воздуха в мл принимается за 100%. В послеоперационном периоде пациенту вновь предлагают через мундштук нагрузочного спирометра произвести однократный максимальный вдох. При уменьшении объема вдыхаемого в мл воздуха на 30% от дооперационного уровня прогнозируется возможность наступления болевого синдрома через 25-30 минут, а при снижении значений максимального вдоха менее 60% - через 15-20 минут, что является основанием для проведения упреждающего обезболивания.

Методология исследования

Первый этап. Выявление степени изменений компонентов эндогенной антиноцицептивной системы по уровню содержания в крови в дооперационном периоде : лей-энкефалина, кортизола, ионов магния.

Второй этап. Титрование доз компонентов эндогенной антиноцицептивной системы (даларгин, окситоцин, магнезия), наиболее эффективно снижающих количество опиоидного анальгетика во время проведения анестезиологического пособия с использованием NOL – технологии с определением их содержания в крови. До, а также в середине анестезиологического пособия проведения анестезиологического пособия в плазме крови определялось содержание лей-энкефалина, окситоцина или ионов магния.

Третий этап. Проведение анестезиологического пособия с использованием адьювантов, согласно Таблицы 2.

Методы статистического анализа.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Объем выборки определяли на основе статистической мощности. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования были представлены с помощью средней выборочной величины и стандартной ошибки средней выборочной ($M \pm m$), доверительного интервала (ДИ) с вероятностью 95%. Критический уровень доверительной вероятности для определения статистически значимых различий показателей был 0,05. Путем дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала-Уолиса изучали взаимосвязь параметров гемодинамических показателей, биспектрального индекса и гормонального статуса с эффективностью обезболивания.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы в крови пациентов в дооперационном периоде.

У всех пациентов в дооперационном периоде определялись в пробах венозной крови в утренние часы компоненты эндогенной антиноцицептивной системы: лей-энкефалин, окситоцин, ионы магния. Референтными границами служили те же показатели, определенные в одно и той же лаборатории у здоровых лиц обоего пола. Границы величины вышеперечисленных параметров представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Параметры эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде

Параметр	Референтные границы	Величины у пациентов
Лей-энкефалин (нг/мл)	2,16 \pm 0,11	1,92 \pm 0,10
Окситоцин (нг/мл)	10,25 \pm 1,11	10,06 \pm 1,08
Только у женщин (!!)		
Ионы магния (ммоль/л)	1,20 \pm 0,11	1,08 \pm 0,08

Видно, что все параметры у пациентов находятся в пределах референтных значений. Однако, обращает на себя внимание, что все параметры эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном имеют тенденцию в сторону уменьшения по сравнению с референтными значениями.

Если рассмотреть весь представленный вариационный ряд параметров эндогенной антиноцицептивной системы, определяемых у пациентов в дооперационном периоде, то выявляется следующая картина : у 28% пациентов определяется снижение содержания лей-энкефалина ниже нижних значений референтных величин ($1,66 \pm 0,09$ нг/мл, $P < 0,05$). Ионы магния были снижены в плазме крови у 12% всех пациентов ($0,92 \pm 0,04$ ммоль/л, $P < 0,05$).

Рисунок 1. Распределение параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде (в %) в сторону снижения от референтных значений



Определение значений окситоцина в плазме крови проводили только у пациентов женского пола, поскольку величины окситоцина у мужчин колеблются в очень широких пределах – от 0,005 до 25,000 нг/мл. Назначение окситоцина в интраоперационном периоде проводили только тем женщинам, у которых в дооперационном периоде определялось статистически значимое снижение гормона. Таких пациентов женского

пола было 32% от общего количества или 87 человек. У них концентрация окситоцина в плазме крови в дооперационном периоде составляла $6,02 \pm 0,56$ нг/мл ($P=0,36$). Обращало на себя внимание сопоставление показателей клинического и лабораторного обследования пациентов: у 98% пациентов, у которых имело место снижение концентрации лей-энкефалина в крови, при эндоскопическом исследовании определялись эррозии и/или трещины, или язвы желудочно-кишечного тракта в стадии рубцевания. У пациентов, у которых в дооперационном периоде имело место снижение концентрации ионов магния, регистрировался гипертензивный синдром, причем – не зависимо от возраста. Не было отмечено какой-либо зависимости между снижением уровня окситоцина в плазме крови и какой-либо клинической симптоматики у пациентов женского пола.

Полученные данные послужили основой для использования в схеме интраоперационного обезболивания экзогенных компонентов антиноцицептивной системы. Так, у пациентов со исходно сниженным содержанием лей-энкефалина использовали введение во время проведения анестезиологического пособия синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин, который используется в лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

У пациентов с исходно сниженным содержанием в крови ионов магния и наличием гипертензионного синдрома в схему анестезиологического пособия включали сульфат магния, который обычно используется при лечении гипертонической болезни.

У пациентов с исходно сниженным в крови содержанием окситоцина в схему анестезиологического пособия в качестве адьюванта включали инфузию или интраназальное введение раствора окситоцина.

3.2. Параметры мониторинга, характеризующие уровень седации, ноцицепции и миорелаксации при проведении анестезиологического пособия.

Глубина седации пациентов, по данным БИС-мониторирования во время проведения анестезиологического пособия, колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; медиана – 25,4; $P=0,035$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу гипнотика пропофола путем инфузии снижали, а при повышении выше 51 – инфузию пропофола повышали до целевых значений БИС-монитора.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; медиана – 11,5; $P=0,032$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд мин⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; медиана – 39,2; $P=0,045$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд мин⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд мин⁻¹. Частота сердечных сокращений коррелировала с высотой реоплетизмограммы, то есть – возрастала при уплощении реоплетизмограммы и снижалась при повышении величины реоплетизмограммы ($r=0,41$).

Величина NOL-технологии во время проведения анестезиологического пособия, как показатель уровня аналгезии, поддерживалась в пределах 14 -18 , в среднем $16,1 \pm 2,5$; медиана – 9,3).

Фентанил болюсно инъектировали внутривенно при показателе NOL выше 18. Таким образом, показанием для очередного введения опиоидного анальгетика фентанила были значения: Величина реоплетизмограммы < 14 мм; Частота сердечных сокращений > 78 уд мин⁻¹; NOL > 18. Между всеми перечисленными параметрами, характеризующими уровень ноцицепции, имеется прямая корреляционная зависимость ($r=0,38$).

3.3. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА. Расход опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для адекватного обезболивания.

Дозы необходимых для проведения анестезиологического пособия препаратов – гипнотика, опиоидного анальгетика и миорелаксанта определяли на основании критериев мониторинга, приведенных в разделе 3.2. Рассчитывали дополнительно расход фентанила в мкг/кг/ч и время между инъекциями опиоидного анальгетика фентанила в минуту. Полученные данные о количестве необходимого для полноценной анальгезии фентанила и времени периодичности его болюсного введения согласуются с многочисленными литературными данными и инструкцией по его применению при проведении анестезиологического пособия. Полученные результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,031±0,002	0,029 – 0,033 Медиана – 16,5	16,80±2,00	14,0 – 18,0 Медиана – 16,0

3.3.1. Течение послеоперационного обезболивания

Показанием для введения опиоидного анальгетика промедола (2% раствор) с целью купирования боли служили : оценка пациентом боли по шкале ВАШ более 6 баллов, а также снижение значений максимального вдоха менее 60% от дооперационного уровня через 15-20 минут. что прогнозирует наступление интенсивного послеоперационного болевого синдрома (ИПБС) и является основанием для проведения упреждающего обезболивания.

Рассчитывали параметры: 1. время, прошедшее от момента окончания анестезиологического пособия до первой инъекции 2% раствора промедола в часах; 2. Количество 2% раствора промедола в мл, необходимого для полноценного купирования ИПБС у пациентов в первые сутки послеоперационного периода. Полученные результаты приведены в Таблице 5.

Время от окончания анестезиологического пособия, проводимого по методу ТВА, до необходимости введения первой дозы 2% раствора промедола с целью купирования интенсивного послеоперационного синдрома, составляло от 5,3 до 6,2 часов. Количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования ИПБС, колебалось в пределах от 2,00 до 3,00 мл в сутки

Таблица 5. Время от момента окончания анестезии до первой инъекции и количество промедола за сутки

Время от окончания анестезии до первой инъекции анальгетика в часах	Количество инъецированного промедола за сутки в мл
5,40±0,80 Медиана – 3,2	2,80±0,20 Медиана – 1,50

3.4. Влияние введения даларгина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА и ближайшего послеоперационного периода.

3.4.1. Титрование дозировок инфузируемого даларгина.

Первым этапом было необходимо определить оптимальную дозу даларгина, которая вызывала бы отчетливый антиноцицептивный эффект, определяемый по уменьшению расхода фентанила на основании определения функциональных параметров мониторинга антиноцицепции, приведенные в разделе 3.2. Определяли концентрацию лей-энкефалина в пробах плазмы крови, взятых на основном этапе хирургического вмешательства.

Первоначально использовали дозу инфузии даларгина, равную 1 мкг/кг/ч.

При данной дозировке уровень лей-энкефалина в крови был статистически достоверно ниже референтных значений и ниже ($P < 0,05$) значений, определяемых у всех пациентов в дооперационном уровне (группа А). Концентрация лей-энкефалина во время инфузии даларгина определялась несколько выше по сравнению с группой Б, но статистическое различие не было достоверным ($P > 0,05$), что видно из данных Таблицы 6.

Таблица 6. Уровень лей-энкефалина в плазме крови при инфузии даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч

Референтные значения лей-энкефалина нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень лей-энкефалина во время инфузии даларгина нг/мл
2,16±0,11	1,92±0,10	1,36±0,10*	1,46±0,11* P>0,05

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к дооперационному уровню; $P > 0,05$ – по отношению к дооперационному уровню ЛЭ в группе Б.

Концентрация лей-энкефйалина в плазме крови у пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА проводили инфузию даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч, статистически достоверно оставалась ниже значений, наблюдаемых у всех пациентов в дооперационном периоде, несколько возрастала, хотя и статистически недостоверно, по сравнению с группой Б, у которых уровень ЛЭ был снижен в дооперационном периоде.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия приведены в Таблице 7.

Расход фентанила в мкг/кг/ч был статистически недостоверно уменьшен по сравнению с тем количеством, которое использовано у пациентов с проведением анестезиологического пособия по методу ТВА без инфузии даларгина : без даларгина – $0,031 \pm 0,002$ мкг/кг/ч (данные таблицы 4), с инфузией даларгина – $0,028 \pm 0,002$ мкг/кг/ч ($P > 0,05$).

Время между инъекциями опиоидного анальгетика в сравниваемых группах пациентов также было статистически недостоверным : $16,80 \pm 0,09$ мин (данные из таблицы 4) и $17,90 \pm 0,09$ мин ($P > 0,05$).

Таблица 7. Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/ч	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
$0,028 \pm 0,002$	$0,026 - 0,030$ Медиана – 15,0	$17,90 \pm 1,00$	$17,0 - 19,0$ Медиана - 18

Следовательно, инфузия даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч не являлась достаточно эффективной в плане обеспечения адекватной дополнительной

антиноцицептивной защиты во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Следующим этапом было повышение дозы инфузии даларгина до 2 мкг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии.

Результаты определения концентрации ЛЭ в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузировали раствор даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч, представлены в Таблице 8.

Из данных Таблицы 8 следует, что постоянная инфузия дозы даларгина 2 мкг/кг/ч способствовала возрастанию уровня ЛЭ в плазме крови практически до референтных значений и уровня, определяемого в группе пациентов Б. Различие и в том, и в другом случаях было статистически не достоверным ($P > 0,057$; $I^2 = 0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). Уровень ЛЭ, определяемый в середине анестезиологического пособия в группе пациентов с инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч ($1,86 \pm 0,11$ нг/мл) был статистически достоверно выше по сравнению с группой пациентов, которым даларгин инфузировали в дозе 1 мкг/кг/ч ($1,46 \pm 0,11$ мкг/кг/ч, $P < 0,038$).

Таблица 8. Уровень лей-энкефалина в плазме крови при инфузии даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч

Референтные значения лей-энкефалина нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень лей-энкефалина во время инфузии даларгина нг/мл
2,16 \pm 0,11	1,92 \pm 0,10	1,36 \pm 0,10*	1,86 \pm 0,10**

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к дооперационному уровню; ** $P < 0,05$ по отношению к группе Б.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч приведены в Таблице 9.

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией даларгина в дозе 2мкг/кг/ч был в 2,2 раза меньше ($P<0,032$), чем у пациентов без инфузии даларгина (см. таблицу 4) и в 2 раза меньше ($P<0,036$), чем в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА дополнительно в качестве адьюванта инфузировался даларгин в дозе 1 мкг/кг/ч (см. Таблицу 6).

Таблица 9.Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,014±0,002	0,012 – 0,016 Медиана – 14,0	27,90±0,20	30,0 – 26,0 Медиана – 28,0

Следующим этапом исследования являлось повышение дозы инфузируемого раствора даларгина до 3 мкг/кг/ч пациентам во время проведения анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии.

Определялась концентрация ЛЭ в середине проведения анестезиологического пособия.

Результаты определения концентрации ЛЭ в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузировали раствор даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч, представлены в Таблице 10.

При постоянной инфузии даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч в процессе проведения анестезиологического пособия концентрация лей-энкефалина в плазме крови, взятой у пациентов в середине анестезиологического пособия, регистрировалась на уровне референтных значений и в пределах, регистрируемых у пациентов группы А.

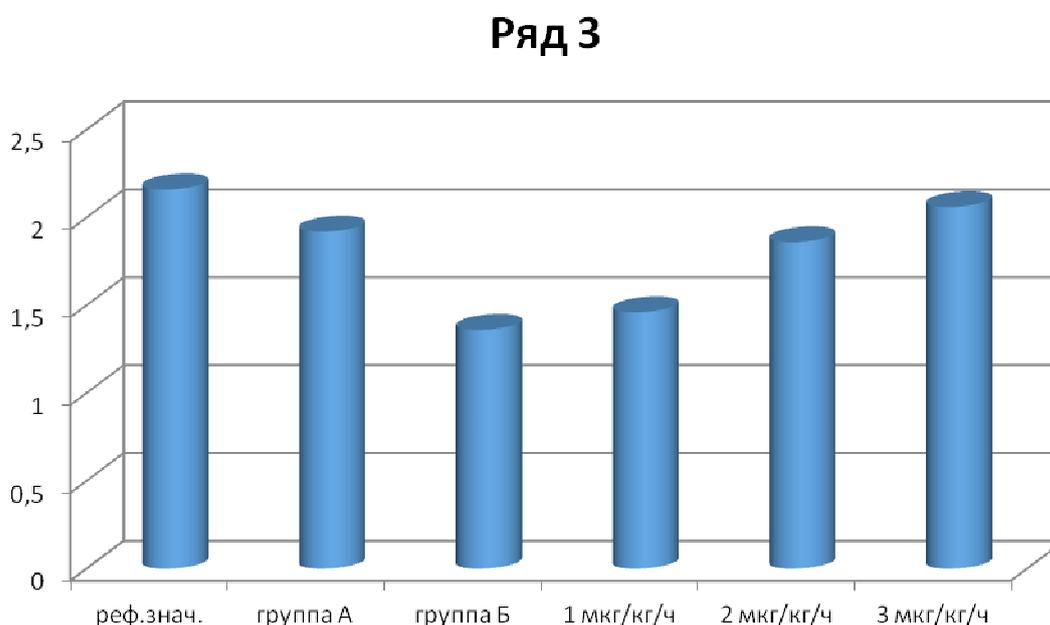
Таблица 10. Уровень лей-энкефалина в плазме крови при инфузии даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч

Референтные значения лей-энкефалина нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень лей-энкефалина во время инфузии даларгина нг/мл
2,16±0,11	1,92±0,10	1,36±0,10*	2,06±0,10**

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к дооперационному уровню (группа А); ** $P < 0,05$ по отношению к группе Б.

Сравнительные данные о содержании ЛЭ в плазме крови у пациентов различных групп приведены на Рисунке 2.

Рисунок 2. Содержание лей-энкефалина в плазме крови у различных групп пациентов при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА



Постоянная инфузия даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч способствовала повышению концентрации ЛЭ в плазме крови пациентов практически до уровня референтных значений ($P>0,05$). Дальнейшее повышение дозы инфузируемого даларгина до 3 мкг/кг/ч не приводило к существенному повышению концентрации лей-энкефалина в плазме крови.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,013 \pm 0,002	0,011 – 0,015 Медиана – 13,0	27,50 \pm 0,20	27,5 – 29,5 Медиана – 27,0

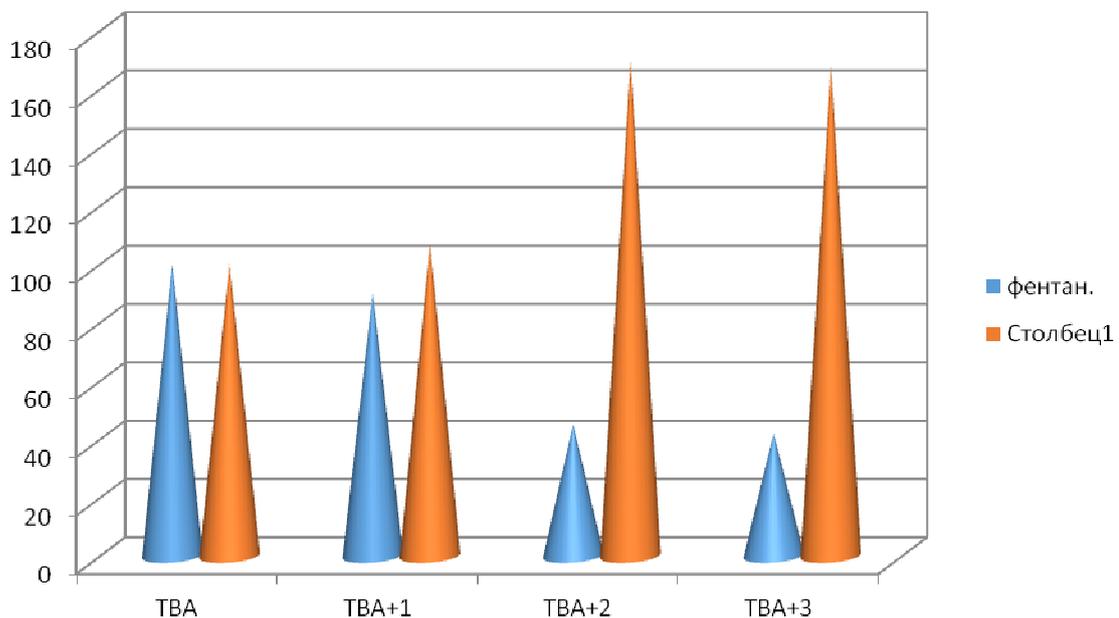
Из данных, приведенных в Таблице 11, видно, что расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной постоянной инфузией даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч находился на уровне значений, которые регистрировались при инфузии даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч (см. табл.8). Время между инъекциями опиоидного анальгетика фентанила было сравнимо с группой пациентов, которым вводился даларгин в дозе 2 мкг/кг/ч (см. Таблицу8).

Сравнительные данные о расходе фентанила и частотой его введения в процессе проведения анестезиологического пособия приведены на Рисунке 3.

Отмечалась обратная зависимость между количеством расходуемого фентанила и продолжительностью между инъекциями фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, в том числе с

дополнительной инфузией даларгина в различных дозах. Эффективной была доза даларгина 2 мкг/кг/ч. Повышение доз инфузии даларгина выше 2 мкг/кг/ч не повышало концентрацию ЛЭ в плазме крови и не влияло на количество фентанила, необходимого для полноценной аналгезии и не влияло на время между инъекциями фентанила.

Рисунок 3. Сравнительные результаты расхода фентанила и времени действия фентанила во время проведения анестезиологического пособия без инфузии и с инфузией даларгина в различных дозировках



Обозначения: ТВА – анестезиологическое пособие по методу ТВА; ТВА+1 ТВА+3 – анестезиологическое пособие по методу ТВА с дополнительной инфузией даларгина в дозах от 1 до 3 мкг/кг/ч. Анестезиологическое пособие по методу ТВА без введения даларгина принято за 100%.

Заключение к главе 3.4.1. Подбор доз даларгина показал, что доза дополнительно инфузируемого во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА даларгина 2 мкг/кг/ч способствует восстановлению концентрации ЛЭ в крови, а также позволяет значительно снизить количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания

пациента, и одновременно позволяет увеличить время между инъекциями фентанила.

В дальнейшем при необходимости дополнительного использования даларгина в качестве адьюванта для уменьшения расхода фентанила мы использовали дозу 2 мкг/кг/ч.

3.4.2. Влияние интраоперационной инфузии различных доз даларгина на эффективность послеоперационного обезболивания.

Оценивали два критерия в 3-х группах пациентов, в зависимости от используемой во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА дозы инфузируемого даларгина: 1-й критерий: необходимость в назначении первой инъекции 2% раствора промедола от момента окончания анестезиологического пособия до возникновения болевого синдрома по шкале ВАШ более 6 баллов (в часах); 2-й критерий: количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования ИПБС (в мл/сутки). Результаты сведены в Таблице 12.

Во второй группе пациентов, которые получали в процессе проведения анестезиологического пособия инфузию даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч, время от окончания анестезиологического пособия до первой инъекции опиоидного анальгетика возросло на 40% (в часах) по сравнению с 1-й группой пациентов, которые получали инфузию даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч, то есть в два раза меньшую. Пациентам второй группы понадобилось на 40% меньше опиоидного анальгетика в первые 24 часа (в мл/сутки), чем пациентам 1-й группы.

У пациентов 3-й группы время от окончания анестезиологического пособия до назначения первой инъекции опиоидного анальгетика при болях свыше 6 баллов по шкале ВАШ, было больше на 37% (в часах), чем у пациентов 1 группы, то есть в тех же пределах, что и у пациентов 2 группы.

Пациентам 3 группы для полноценного послеоперационного обезболивания понадобилось на 38% меньше опиоидного анальгетика промедола (мл в сутки) по сравнению с пациентами 1 группы. Такая же дозировка опиоидного анальгетика промедола назначалась и пациентам 2-й группы с целью эффективного купирования послеоперационной интенсивной боли.

Таблица 12. Критерии адекватности купирования ИПБС у пациентов различных групп в зависимости от инфузируемой дозы даларгина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА

Группы пациентов в зависимости от дозы интраоперационного введения даларгина	Время от окончания анестезиологического пособия до введения первой дозы опиоида в часах	Количество опиоида, необходимого для полноценного купирования ИПБС в мл
1 группа (1 мкг/кг/ч)	6,10±0,80	3,20±0,30
2 группа (2 мкг/кг/ч)	8,60±1,00 (P<0,05)	2,00±0,20 (P<0,05)
3 группа (3 мкг/кг/ч)	8,40±0,80 (P<0,05)	2,10±0,30 (P<0,05)

Примечание: статистически значимая достоверность рассчитывалась по отношению к пациентам 1-й группы

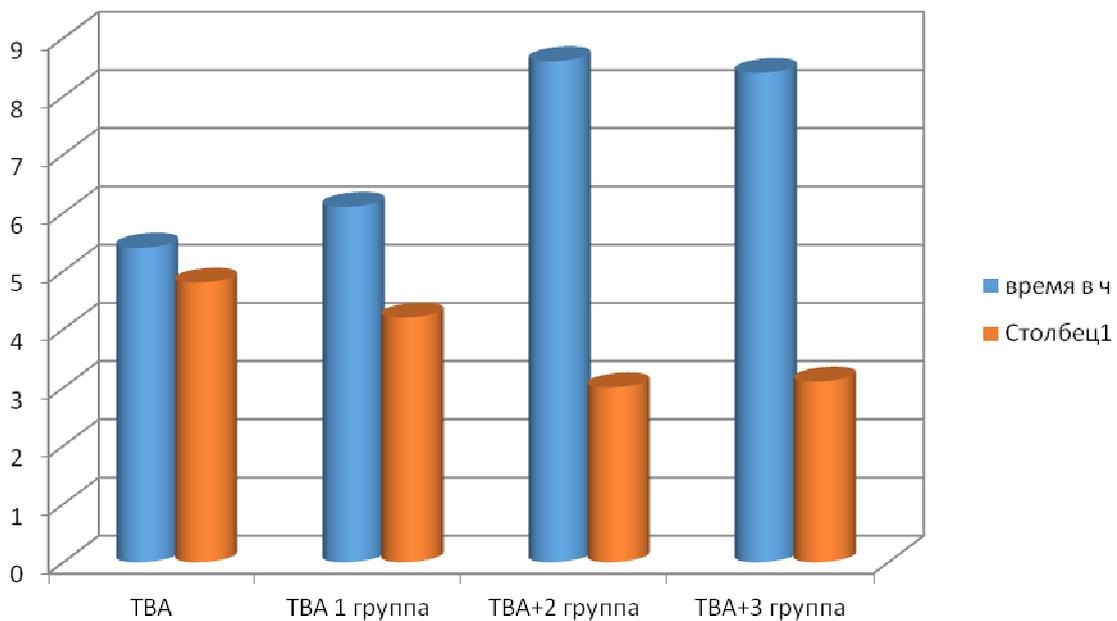
Сравнительные результаты по послеоперационному обезболиванию между группами пациентов, которым проводилось анестезиологическое пособие по методу ТВА без использования дополнительной инфузии даларгина и с инфузией даларгина в различных дозировках, приведены на Рисунке 4.

Инфузия даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически недостоверно снижало интервал между окончанием анестезиологического пособия и потребностью в первой дозе опиоида в послеоперационном периоде по

сравнению с группой пациентов, у которых инфузия далабаргина в качестве не проводилась.

Инфузия далабаргина в дозе 2 мкг/кг/ч была эффективной и в отношении увеличения интервала, и в отношении уменьшения суточной дозировки опиоида промедола в послеоперационном периоде как по сравнению с группой без далабаргина, и с группой пациентов, получавших инфузию далабаргина в дозе 1 мкг/кг/ч.

Рисунок 4. Сравнительные результаты по послеоперационному обезболиванию между группами пациентов с ТВА без и с инфузией далабаргина



Обозначения: синий столбик – время первой инъекции опиоида в часах, красный столбик – количество опиоида в сутки; TBA – без инфузии далабаргина, TBA 1 группа – с инфузией далабаргина в дозе 1 мкг/кг/ч; TBA 2 группа – с инфузией далабаргина 2 мкг/кг/ч; TBA 3 группа – инфузия далабаргина 3 мкг/кг/ч.

Повышение дозы интраоперационной инфузии далабаргина до 3 мкг/кг/ч не вело ни к возрастанию интервала, ни к дальнейшему снижению суточной дозировки опиоида.

Заключение к главе 3.4.2. Получено, что в группе пациентов, которым проводилось анестезиологическое пособие по методу ТВА с постоянной инфузией адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч, в послеоперационном периоде возрастало на 40% время назначения первой дозы опиоида от момента окончания анестезиологического пособия. Также для полноценного купирования послеоперационной боли пациентам второй группы необходимо было меньше опиоидного анальгетика – на 40% в сутки.

Следовательно, данные показали, что наиболее эффективной дозировкой инфузируемого даларгина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА является доза в 2 мкг/кг/ч, что позволяет снизить как расход фентанила во время операции, так и оптимизировать послеоперационное обезболивание.

3.5. Влияние введения сернокислой магнeзии на течение анестезиологического пособия по методу ТВА и ближайшего послеоперационного периода

3.5.1. Титрование дозировок инфузируемой сернокислой магнeзии

На первом этапе было необходимо определить оптимальную дозу сернокислой магнeзии, которая вызывала бы отчетливый антиноцицептивный эффект, определяемый по уменьшению расхода фентанила во время проведения анестезиологического пособия на основании определения функциональных параметров мониторинга антиноцицепции, приведенные в разделе 3.2.

Определяли концентрацию ионов магния в пробах плазмы крови, которые забирались на основном этапе хирургического вмешательства.

Учитывая коэффициент внеклеточного распределения ионов магния в организме взрослых людей [Диксон М., Э. Уэбб, 1966; Боголюбов В.М., 1968], первоначально использовали дозу инфузии сернокислой магнeзии, равную 5 мг/кг/ч.

При данной дозировке уровень ионов магния в плазме крови был статистически достоверно ниже референтных значений и ниже ($P < 0,05$) значений, определяемых у всех пациентов в дооперационном уровне (группа А).

Концентрация ионов магния во время инфузии сернокислой магнезии определялась несколько выше по сравнению с пациентами группы Б, но статистическое различие не было достоверным ($P > 0,05$), что видно из данных Таблицы 10.

Концентрация ионов магния в плазме крови у пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА проводили инфузию сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг/ч, статистически достоверно оставалась ниже значений, наблюдаемых у всех пациентов в дооперационном периоде (группа А), несколько возрастала, хотя и статистически недостоверно, по сравнению с группой Б, у которых уровень ионов магния также был снижен в дооперационном периоде.

Таблица 10. Уровень ионов магния в плазме крови при инфузии сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг/ч

Референтные значения ионов магния в ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у всех пациентов (группа А) в ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у 12% пациентов (группа Б) в ммоль/л	Уровень ионов магния во время инфузии сернокислой магнезии в ммоль/л
1,20±0,09	1,08±0,08	0,92±0,04*	0,96±0,05* P>0,05

*Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к дооперационному уровню; $P > 0,05$ – по отношению к дооперационному уровню ЛЭ в группе Б.*

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии с инфузией сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,028±0,002	0,026 – 0,030 Медиана – 15,0	17,90±1,00	17,0 – 19,0 Медиана - 18

Из результатов, представленных в Таблице 11 видно, что расход фентанила в мкг/кг/мин был статистически недостоверно уменьшен по сравнению с тем количеством, которое использовано у пациентов с проведением анестезиологического пособия по методу ТВА без инфузии сернокислой магнезии: 0,031±0,002 мкг/кг/мин (данные таблицы 4), с инфузией сернокислой магнезии расход фентанила составил – 0,028±0,002 мкг/кг/мин ($P>0,05$).

Время между инъекциями опиоидного анальгетика раствора фентанила в сравниваемых группах также было статистически недостоверным: 16,80±0,09 мин (данные из таблицы 4) и 17,90±0,09 мин ($P>0,05$) соответственно.

Следовательно, инфузия сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг/ч не была достаточно эффективной в плане обеспечения адекватной дополнительной антиноцицептивной защиты во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Следующим этапом было повышение дозы инфузии сернокислой магнезии до 10 мг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Результаты определения концентрации ионов магния в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузировали раствор сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч, представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Концентрация ионов магния в плазме крови при инфузии сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч

Референтные границы концентрации ионов магния ммоль/л	Дооперационный уровень Ионов магния у всех пациентов (группа А) ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у 12% пациентов (группа Б) ммоль/л	Уровень ионов магния во время инфузии сернокислой магнезии ммоль/л
1,20 \pm 0,09	1,08 \pm 0,08	0,92 \pm 0,04*	1,22 \pm 0,10**

*Примечание:** - $p < 0,05$ по отношению к дооперационному уровню; ** $P < 0,05$ по отношению к группе Б.

Постоянная инфузия сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч способствовала возрастанию концентрации ионов магния в плазме крови практически до референтных границ. Различие между группами было статистически не достоверным ($P > 0,057$; $I^2 = 0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). Значения концентрации ионов магния во время анестезиологического пособия было статистически значимо по отношению к уровню, определяемого в группе пациентов Б ($P < 0,041$; $I^2 = 0,21$).

Концентрация ионов магния в плазме крови, определяемая в середине анестезиологического пособия в группе пациентов с инфузией сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч (1,22 \pm 0,10 ммоль/л) была статистически достоверно выше по сравнению с группой пациентов, которым сернокислая магнезия инфузировавалась в дозе 5 мг/кг/ч (0,96 \pm 0,05 ммоль/л, $P < 0,038$).

Данные по расходу опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с одновременной инфузией сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч приведены в Таблице 13.

Таблица 13. Расход фентанила и частота его введения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,015 \pm 0,002	0,013– 0,017 Медиана – 0,015	26,80 \pm 0,20	24,0 – 29,0 Медиана – 27,0

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч был в 2,1 раза меньше ($P < 0,032$), чем у пациентов без инфузии сульфата магния (см. таблицу 4) и в 1,9 раза меньше ($P < 0,036$), чем в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА дополнительно в качестве адьюванта инфузирова­лся сульфат магния в дозе 5 мг/кг/ч (см. Таблицу 6).

Следующим этапом нашего исследования было повышение дозы инфузии сульфата магния до 15 мг/кг/ч хирургическим пациентам во время проведения анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии.

Определялась концентрация ионов магния в плазме крови на наиболее травматичном этапе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Результаты определения концентрации ионов магния в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузирова­ли раствор сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч, представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Концентрация ионов магния в плазме крови при инфузии сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч

Референтные границы концентрации ионов магния л ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у всех пациентов (группа А) ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у 212% пациентов (группа Б) ммоль/л	Уровень ионов магния во время инфузии сернокислой магнесии ммоль/л
1,20±0,09	1,08±0,08	0,92±0,04*	1,31±0,10**

*Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к дооперационному уровню (группа А); ** $P < 0,05$ по отношению к группе Б.*

Постоянная инфузия сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч в процессе проведения анестезиологического пособия концентрация ионов магния в плазме крови, взятой у пациентов в середине анестезиологического пособия, регистрировалась на уровне референтных значений и в пределах, регистрируемых у пациентов группы А. Концентрация ионов магния у пациентов с инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч была статистически выше по сравнению с группой В.

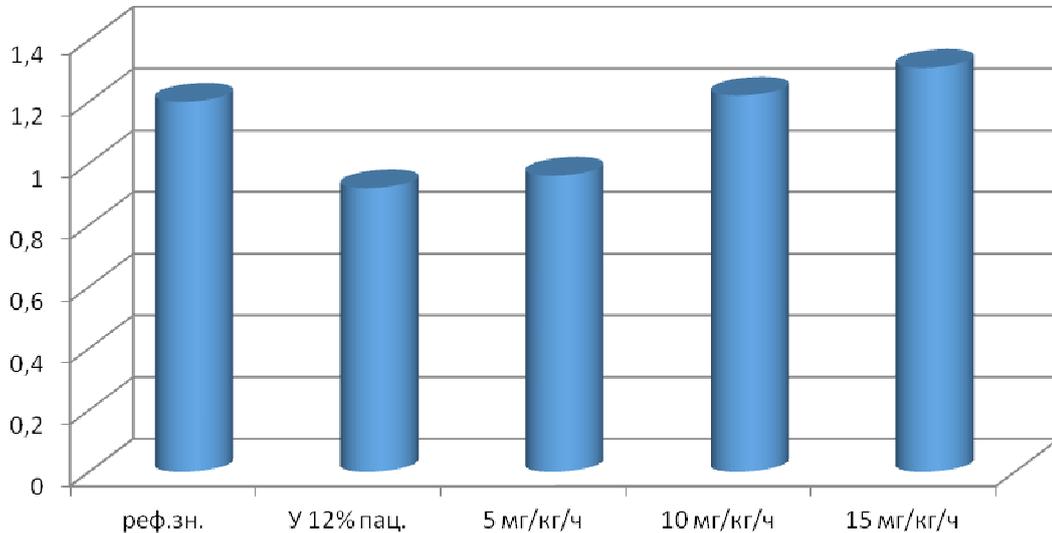
Сравнительные данные о содержании ионов магния в плазме крови, взятой на основном этапе хирургического вмешательства у пациентов различных групп, в зависимости от инфузируемой дозы сульфата магния, приведены на Рисунке 4.

Из Рисунка 4 видно, что инфузия сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч пациентом во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически достоверно увеличивает концентрацию ионов магния в плазме крови.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч приведены в Таблице 15.

Рисунок 4. Сравнительные данные по концентрации ионов магния в плазме крови у различных групп пациентов

Столбец2



Обозначения: реф. зн. – референтные значения; у 12% пац. – концентрация ионов магния у 12 % пациентов; 5,10,15 мг/кг/ч – у пациентов во время проведения анестезиологического пособия с инфузией соответствующих доз сульфата магния.

Таблица 15. Расход фентанила и частота его введения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,014±0,002	0,012 – 0,016 Медиана – 14,0	26,50±0,20	24,5 – 28,5 Медиана – 26,0

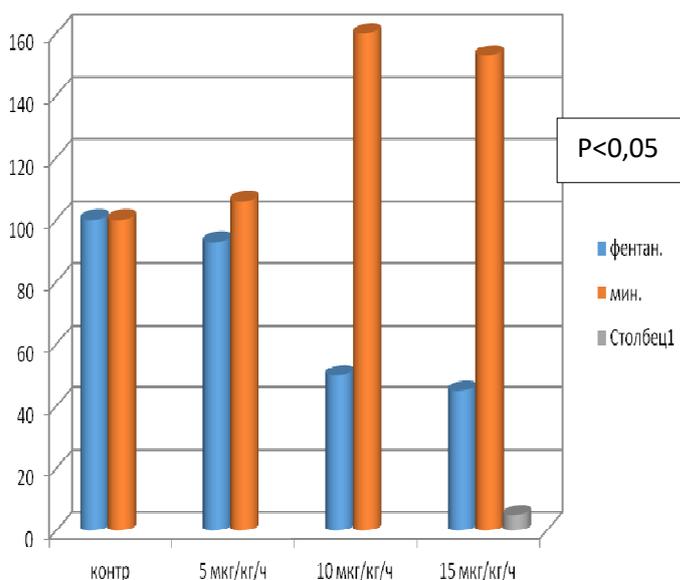
Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной постоянной инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч находился на уровне значений, которые регистрировались при инфузии сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч (см. Таблица 13). Интервал в минутах между инъекциями опиоидного анальгетика фентанила также

было сравнимо с группой пациентов, которым вводился сульфат магния в дозе 10 мг/кг/ч (см. Таблица 13).

Сравнительные значения по количеству использования фентанила и интервалом между его назначениями во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА и инфузией различных доз сульфата магния приведены на Рисунке 5.

На рисунке 5 видно, что при инфузии постоянной дозы сульфата магния 10 мг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически достоверно снижается расход фентанила и возрастает интервал между болюсными инъекциями фентанила. Увеличение дозы сульфата магния до 15 мг/кг/ч не меняет количество используемого фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Рисунок 5. Сравнительные данные по расходу фентанила и интервалом введения у пациентов без инфузии сульфата магния (контр) и с инфузией сульфата магния в различных дозировках (данные приведены в % от контрольных значений)



Заключение к главе 3.5.2. Подбор инфузируемых сульфата магния показал, что доза дополнительно инфузируемого во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА сульфата магния 10 мг/кг/ч способствует восстановлению концентрации ионов магния в плазме крови, а также позволяет снизить количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания пациента за счет увеличения интервала между инъекциями фентанила.

В дальнейшем при необходимости дополнительного использования сернокислой магнезии в качестве адьюванта для уменьшения расхода фентанила мы использовали дозу 10 мг/кг/ч, которая оказалась наиболее эффективной.

3.5.2. Влияние инфузии различных доз сульфата магния на эффективность послеоперационного обезболивания

Оценивали два критерия в 3-х группах пациентов, в зависимости от используемой во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА дозы инфузируемого сульфата магния : 1-й критерий – время, необходимое в назначении первой инъекции 2% раствора промедола от момента окончания анестезиологического пособия до возникновения болевого синдрома по шкале ВАШ более 6 баллов (в часах); 2-й критерий - количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования ИПБС (в мл/сутки). Результаты сведены в Таблице 16.

Во второй группе пациентов, которые получали в процессе проведения анестезиологического пособия инфузию сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч, время от окончания анестезиологического пособия до первой инъекции опиоидного анальгетика увеличилось на 37% (в часах) по сравнению с 1-й группой пациентов, которые получали инфузию сернокислой магнезии в дозе 5 мг/кг/ч. Пациентам второй группы для полноценного купирования послеоперационного болевого синдрома понадобилось на 40% меньше опиоидного анальгетика промедола в первые

24 часа (в мл/сутки) по сравнению с пациентами 1-й группы, которые получали инфузию сульфата магния в дозе 5 мг/кг/ч.

Таблица 16. Критерии адекватности купирования ИПБС у пациентов различных групп в зависимости от инфузируемой дозы даларгина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА

Группы пациентов в зависимости от дозы интраоперационного введения сульфата магния	Время от окончания анестезиологического пособия до введения первой дозы опиоида в часах	Количество опиоида, необходимого для полноценного купирования ИПБС в мл
1 группа (5 мг/кг/ч)	6,00±0,60	3,10±0,30
2 группа (10 мг/кг/ч)	8,20±1,00 (P=0,28)	2,20±0,20 (P=0,36)
3 группа (15 мг/кг/ч)	8,30±0,70 (P=0,29) (P ₁ =0,59)	2,20±0,20 (P=0,37) (P ₁ =0,59)

Примечание: P- статистическая достоверность по отношению к пациентам 1-й группы; P₁- статистическая достоверность по отношению к пациентам 2-й

У пациентов 3-й группы время от окончания анестезиологического пособия до назначения первой инъекции опиоидного анальгетика при болях свыше 6 баллов по шкале ВАШ, было больше на 38% (в часах), чем у пациентов 1 группы, и находилось в тех же пределах, что и у пациентов 2 группы.

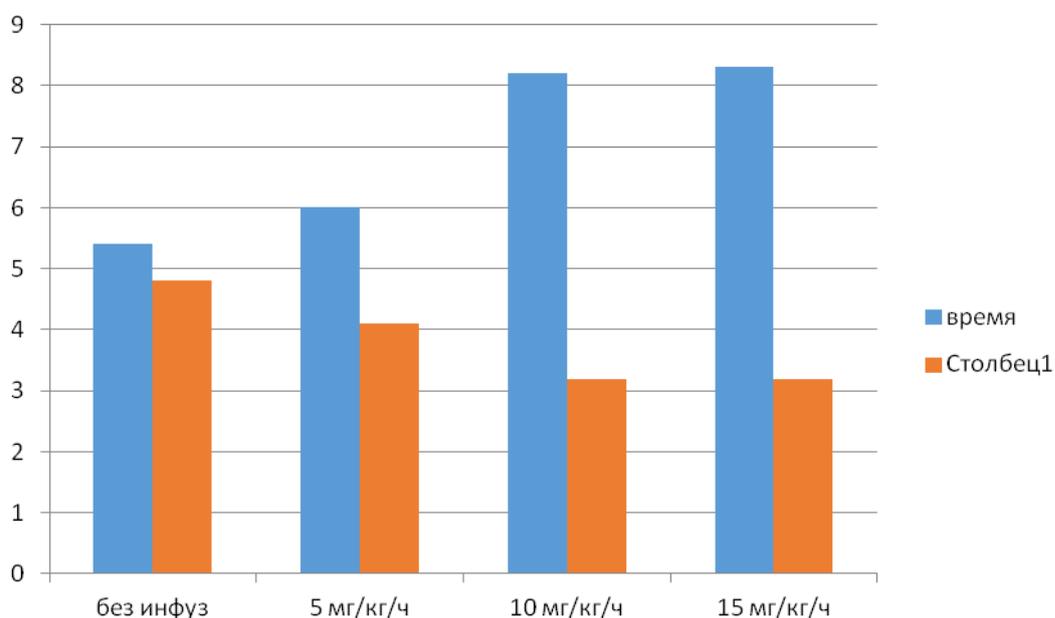
Пациентам 3 группы для полноценного послеоперационного обезболивания понадобилось на 38% меньше опиоидного анальгетика промедола (в мл в сутки) по сравнению с пациентами 1-й группы. Такая же дозировка опиоидного анальгетика промедола назначалась и пациентам 2-й группы для эффективного купирования послеоперационного интенсивного болевого синдрома.

Сравнительные результаты по послеоперационному обезболиванию между группами пациентов, которым проводилось анестезиологическое

пособие по методу ТВА без использованием дополнительной инфузии сульфата магния и с инфузией сульфата магния в различных дозировках приведены на Рисунке 6.

На Рисунке 6 видно, что при инфузии сульфата магнезии интраоперационно в дозе 10 мг/кг/ч в послеоперационном периоде статистически достоверно возрастает время от момента окончания анестезиологического пособия до момента необходимости введения первой дозы 2 % раствора промедола.

Рисунок 6. Сравнительные результаты времени наступления ИПБС (время) и количества 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования ИПБС у пациентов, не получавших инфузию магнезии (без инфуз) и получавших инфузию сернокислой магнезии в различных дозировках



Также при инфузии этой дозы сульфата магнезии статистически снижается количество раствора промедола в мл в сутки, необходимого для полноценного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Дальнейшее увеличение инфузируемой дозы сульфата магния не

приводит к существенным изменениям оцениваемых показателей адекватной анальгезии послеоперационного интенсивного болевого синдрома.

Нами также не было отмечено существенного различия в сроках пробуждения и экстубации у пациентов без применения магния сульфата и с использованием разных доз сульфата магния в качестве адьюванта во время проведения анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии.

Заключение к главе 3.5. Найденное в дооперационном периоде снижение концентрации ионов магния в плазме крови послужило основанием для возможного использования инфузии сернокислой магнезии в качестве адьюванта во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Проведено титрование инфузируемых дозировок сульфата магния. Получено, что эффективной дозой, которая увеличивало время между инъекциями фентанила и, соответственно, снижала количество используемого в процессе анестезиологического пособия фентанила, была доза 10 мкг/кг/ч. Увеличение инфузии сульфата магния до 15 мг/кг/ч не приводила к нарастанию эффекта.

Также получено, что у пациентов, которым в процессе анестезиологического пособия инфузировали сульфат магния в дозе 10 мг/кг/ч, в ближайшем послеоперационном периоде (1-е сутки) понадобилось статистически достоверно меньше опиоидного анальгетика промедола для купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Также в данной группе пациентов статистически достоверно увеличивалось время между окончанием анестезиологического пособия и потребностью в первом введении промедола.

3.5.3. Интраоперационная инфузия сульфата магния и артериальное давление

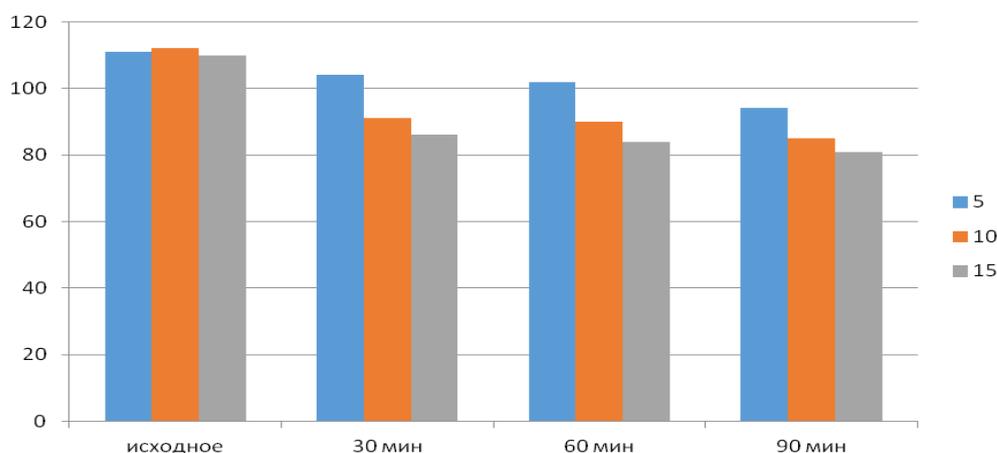
На Рисунке 7 представлена динамика среднего артериального давления ($АД_{ср}$) у пациентов в процессе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, которым проводили дополнительно инфузию различных доз сульфата магния.

У всех пациентов перед началом анестезиологического пособия регистрировалось повышение среднего артериального давления, которое составляло $108,0 \pm 4,3$ мм рт.ст. В процессе анестезии и инфузии сульфата магния среднее АД снижалось. Наиболее выраженное, статистически значимое, снижение среднего АД отмечалось при инфузии сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч, которое регистрировалось уже на 30-й минуте анестезиологического пособия. Через 90 минут снижение $АД_{ср}$ регистрировалось у пациентов всех групп, которым проводилась дополнительная интраоперационная инфузия сернокислой магнезии при проведении ТВА.

Динамика среднего артериального давления у пациентов в послеоперационном периоде отражена на Рисунке 8. Измерение артериального давления в послеоперационном периоде проводилось через 6, 12, 18 и 24 часа после окончания анестезиологического пособия.

В первые сутки послеоперационного периода у пациентов 1 группы (инфузия сульфата магния в интраоперационном периоде в дозе 5 мг/кг/ч) величина среднего артериального давления была в пределах 97-100 мм рт.ст. У пациентов 2 группы, которые в интраоперационном периоде получали инфузию сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч, величины среднего АД в послеоперационном периоде колебались в пределах 93-92 мм рт.ст., то есть существенно не отличались от величин, регистрируемых у пациентов 1-й группы.

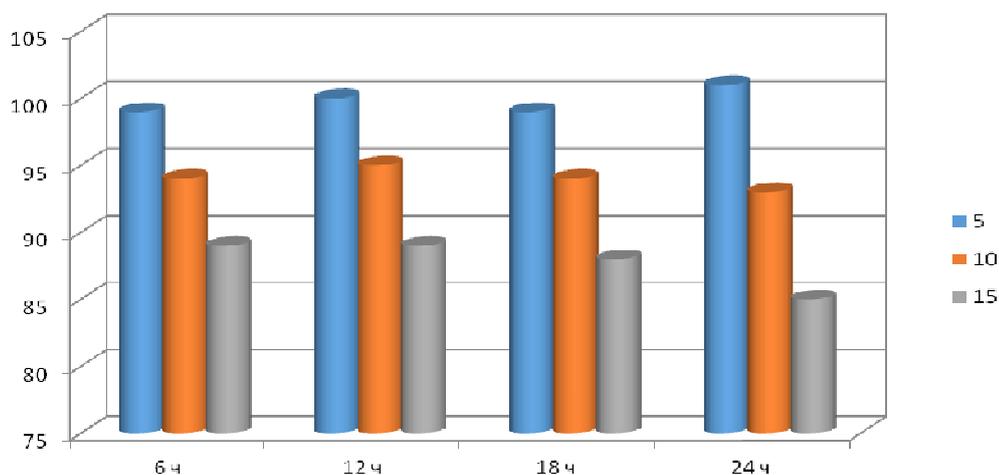
Рисунок 7. Динамика АД_{ср} при инфузии различных доз сульфата магния (5,10 и 15 мкг/кг/ч) в процессе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА



Обозначения: столбцы- синий 5мг/кг/ч; красный 10 мг/кг/ч; коричневый 15 мг/кг/ч инфузия сульфата магния

У пациентов 3-й группы, которым в интраоперационном периоде сульфат магния инфузироваля в дозе 15 мг/кг/ч, в ближайшем послеоперационном периоде в течение суток колебания среднего АД составили 87-78 мм рт.ст, что статистически было ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й сравниваемых групп.

Рисунок 8. Динамика среднего АД у пациентов в послеоперационном периоде



3.6. Влияние внутривенного введения окситоцина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА и ближайшего послеоперационного периода.

3.6.1. Влияние внутривенной инфузии окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч на эффективность послеоперационного обезболивания.

В интраоперационном периоде использовали дозу внутривенной инфузии окситоцина, равную 0,010 МЕ/кг/ч, эффективность которой была показана в исследованиях других авторов (Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002). Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией окситоцина на основном этапе хирургического вмешательства брались пробы крови для определения концентрации окситоцина в плазме крови.

При инфузии окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч содержание гормона в плазме крови, взятой в наиболее травматичный момент, приведено в Таблице 17.

Таблица 17. Уровень окситоцина в плазме крови при инфузии гормона в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Референтные значения окситоцина нг/мл	Дооперационный уровень окситоцина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень окситоцина у 32 % пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень окситоцина во время инфузии гормона нг/мл
10,25±1,11	10,06±1,08	6,02±0,56*	9,96±0.41** P>0,05

*Примечание: * - p=0,30 по отношению к дооперационному уровню и к группе А; P>0,05 – по отношению к дооперационному уровню окситоцина и по отношению к пациентам группы В.*

Из данных Таблицы 17 видно, что у трети пациентов (группа В) содержание окситоцина в плазме крови было статистически достоверно

уменьшено по сравнению как с референтными границами, так и по сравнению с пациентами группы А, то есть во всем массивом женщин, взятых в обследование.

Интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч способствовала тому, что на основном этапе хирургического вмешательства концентрация гормона в плазме крови достигала значений как референтных границ, так и границ, определяемых у пациенток группы А.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия по методу ТВА приведены в Таблице 18.

Таблица 18. Сравнительные результаты по расходу фентанила и временных характеристик его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
<i>Без окситоцина</i>	0,031±0,002	16,80±2,00
<i>С окситоцином</i>	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042

Получено, что интраоперационная инфузия окситоцина с постоянной дозой 0,010 МЕ/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически достоверно снижает интраоперационный расход опиоидного анальгетика фентанила за счет увеличения времени между его болюсными инъекциями. Аналогичные результаты по уменьшению количества необходимого для адекватного интраоперационного обезболивания пациентов при дополнительном применении окситоцина

получены в работах других исследователей (Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002).

Рассчитывали следующие параметры:

1. время, прошедшее от момента окончания анестезиологического пособия до первой инъекции 2% раствора промедола в часах;

2. Количество 2% раствора промедола в мл, необходимого для полноценного купирования ИПБС у пациентов в первые сутки послеоперационного периода.

Полученные результаты по послеоперационному обезболиванию пациентов приведены в Таблице 19.

Таблица 19. Сравнительные результаты о времени от момента окончания анестезии до первой инъекции и количество промедола за сутки в группе без введения окситоцина и с введением окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Группы пациентов	Время от окончания анестезии до первой инъекции анальгетика в часах	Количество промедола за сутки в мл
Без окситоцина	5,40±0,80	2,80±0,20
С окситоцином	5,80±1,00 P>0,05	2,30±0,20 P>0,05

Получено, что при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной интраоперационной инфузией окситоцина параметры, характеризующие адекватность послеоперационного обезбоживания (время от окончания анестезиологического пособия до необходимости в первой инъекции обезболивающего препарата и количество израсходованного за сутки опиоидного анальгетика) не отличаются от таковых, которые отмечаются в группе пациентов, которым не проводили интраоперационную инфузию окситоцина.

Заключение к главе 3.6. С учетом литературных данных по дозировке интраоперационного применения окситоцина в качестве адьюванта при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА нами получено, что доза окситоцина 0,010 МЕ/кг/ч способствует повышению концентрации гормона в плазме крови до референтных границ. При инфузии указанной дозы окситоцина статистически достоверно снижается количество опиоидного анальгетика фентанила за счет удлинения интервала между болюсными инъекциями. Но, при этом не изменяются параметры адекватности послеоперационного обезболивания, в частности, в отношении количества необходимого промедола в сутки, которое остается на уровне группы пациентов, которым не назначался интраоперационно окситоцин. Это может быть связано с интенсивной деградацией окситоцина в плазме крови, которое составляет от 2 до 4 часов (Баранов В.Г. с соавт.,1979).

3.6.2. Влияние инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на эффективность интраоперационного обезболивания

Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на основном этапе операции брались пробы крови для определения концентрации окситоцина в плазме крови.

При инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч содержание гормона в плазме крови приведено в Таблице 20.

Интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч повышает концентрацию гормона в плазме крови несколько выше референтных границ и дооперационного уровня, наблюдавшегося у всех пациентов группы А (хотя и статистически не достоверно).

Концентрация гормона окситоцина в плазме крови достигала значений как референтных границ, так и значений, определяемых у пациенток из группы А.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с использованием инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч приведены в Таблице 21.

Таблица 20. Уровень окситоцина в плазме крови при инфузии гормона в дозе 0,020 МЕ/кг/ч

Референтные значения окситоцина нг/мл	Дооперационный уровень окситоцина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень окситоцина у 32 % пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень окситоцина во время инфузии гормона нг/мл
10,25±1,11	10,06±1,08	6,02±0,56*	10,86±0.44** P>0,05

Примечание: * - $P=0,306$ по отношению к дооперационному уровню и к группе А; ** - $P=0.302$ по отношению к группе Б; $P>0,05$ – по отношению к дооперационному уровню окситоцина и по отношению к пациентам группы А

Таблица 21. Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч

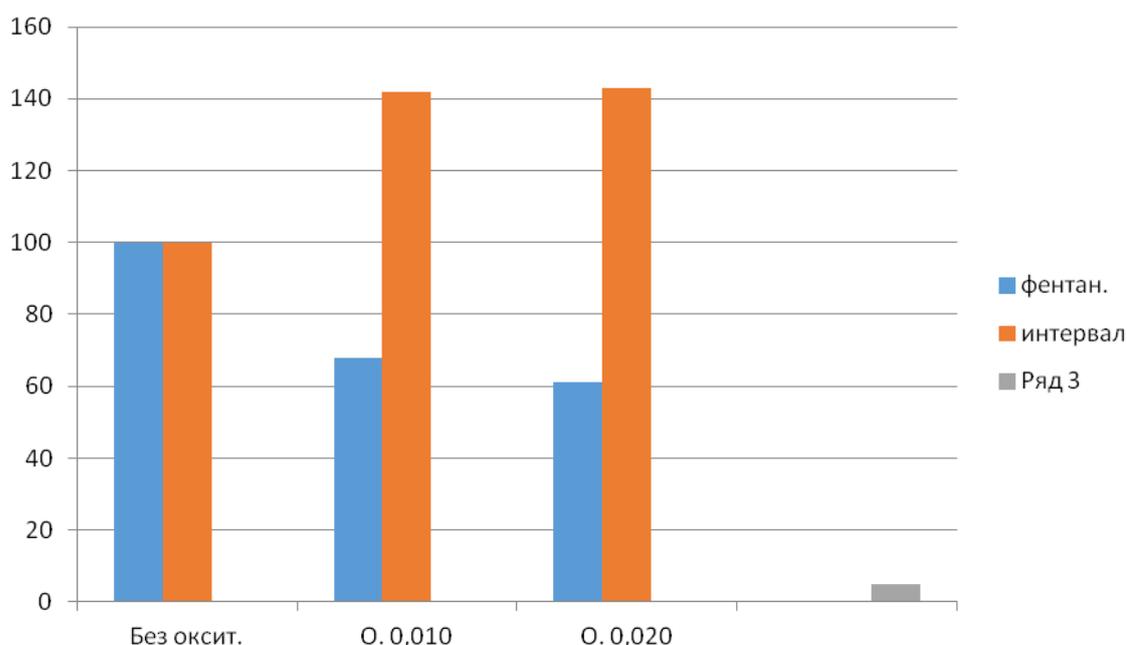
Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
С окситоцином	0,019±0,002 P=0,037	24,10±2,20 P=0,043

При проведении анестезиологического пособия по методу ТВА с использованием в качестве адьюванта окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на

39% снижается количество опиоида фентанила, необходимого для адекватного интраоперационного обезболивания. Снижение фентанила обусловлено за счет удлинения временного интервала между болюсными введениями опиоида фентанила на 44%.

Сравнительные результаты между дозами инфузируемого раствора окситоцина в количестве 0,010 МЕ/кг/ч и 0,020 МЕ/кг/ч представлены на Рисунке 8.

Рисунок 8. Расход фентанила (фентан.) и интервал между инъекциями фентанила у пациентов без окситоцина (без оксит.) и окситоцином в дозе 0,010 МЕ/кг/ч и 0,020 МЕ/кг/ч. Результаты представлены в % . За 100% представлены данные пациентов без окситоцина



P1 – статистическое различие по отношению к группе пациентов без окситоцина; P2 – статистическое различие между группами с разными дозами окситоцина.

Расход фентанила интраоперационно с использованием в качестве адьюванта окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч статистически достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, которым интраоперационно не назначалась инфузия окситоцина. Но, различий между количеством

используемого фентанила при использовании различных доз окситоцина не обнаружено.

Интервал между болюсными инъекциями фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия с использованием окситоцина статистически достоверно выше, чем в группе пациентов, у которых не использовался окситоцин. Различий времени интервала между введением фентанила у пациентов, которым использовались различные дозы окситоцина, не обнаружены.

3.6.3. Влияние инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на эффективность послеоперационного обезболивания

Рассчитывали следующие параметры:

1. время, прошедшее от момента окончания анестезиологического пособия до первой инъекции 2% раствора промедола в часах;

2. Количество 2% раствора промедола в мл, необходимого для полноценного купирования ИПБС у пациентов в первые сутки.

Полученные при этом рассчитанные сравнительные результаты приведены в Таблице 22.

Таблица 22. Сравнительные результаты о времени от момента окончания анестезии до первой инъекции и количество промедола за сутки в группе без введения окситоцина и с введением окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Группы пациентов	Время от окончания анестезии до первой инъекции анальгетика в часах	Количество промедола за сутки в мл
Без окситоцина	5,40±0,80	2,80±0,20
С окситоцином	5,60±1,10 P>0,05	2,40±0,20 P>0,05

Из данных Таблицы 22 видно, что при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной интраоперационной инфузией гормона окситоцина параметры, характеризующие адекватность послеоперационного обезболивания (время от окончания анестезиологического пособия до необходимости в первой инъекции обезболивающего препарата и количество израсходованного за сутки опиоидного анальгетика) не отличаются от таковых, которые отмечаются в группе пациентов, которым не проводили интраоперационную инфузию окситоцина.

Таким образом, интраоперационное назначение в качестве адьюванта гормона окситоцина снижает потребность в фентаниле во время проведения хирургического вмешательства. Эффективная доза окситоцина – 0,010 МЕ/кг/ч. Повышение дозы окситоцина в 2 раза не повышает его эффективность. Интраоперационное использование окситоцина как в дозе 0,010 МЕ/кг/ч, так и в дозе 0,020 МЕ/кг/ч не уменьшает потребности в проведении анальгезии интенсивного послеоперационного болевого синдрома.

3.6.4. Влияние интраназального введения окситоцина на эффективность интраоперационного обезболивания.

3.6.4.1. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг

Эффективность интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг оценивали по количеству расхода опиоида фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Адекватность обезболивания, как и в других группах пациентов, оценивали по показателям гемодинамики (АД, ЧСС, величины реоплетизмограммы), а также использования NOI-технологии. Окситоцин по 0,4 – 0,5 мл в каждый носовой ход (исходя из массы тела пациента) вводили сразу после интубации трахеи и начала ИВЛ.

Полученные результаты по интраоперационному расходу фентанила в группах пациентов без использования окситоцина, внутривенным введением окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч интраназальным приведены в Таблице 23.

Получено, что интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела в составе анестезиологического пособия по методу ТВА по количеству интраоперационного расхода фентанила было на уровне величин, наблюдаемых при внутривенном введении гормона. Также существенно не возросло время между болюсным введением опиоида фентанила.

Таблица 23. Сравнительные результаты по расходу фентанила и временных характеристик его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч и интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг

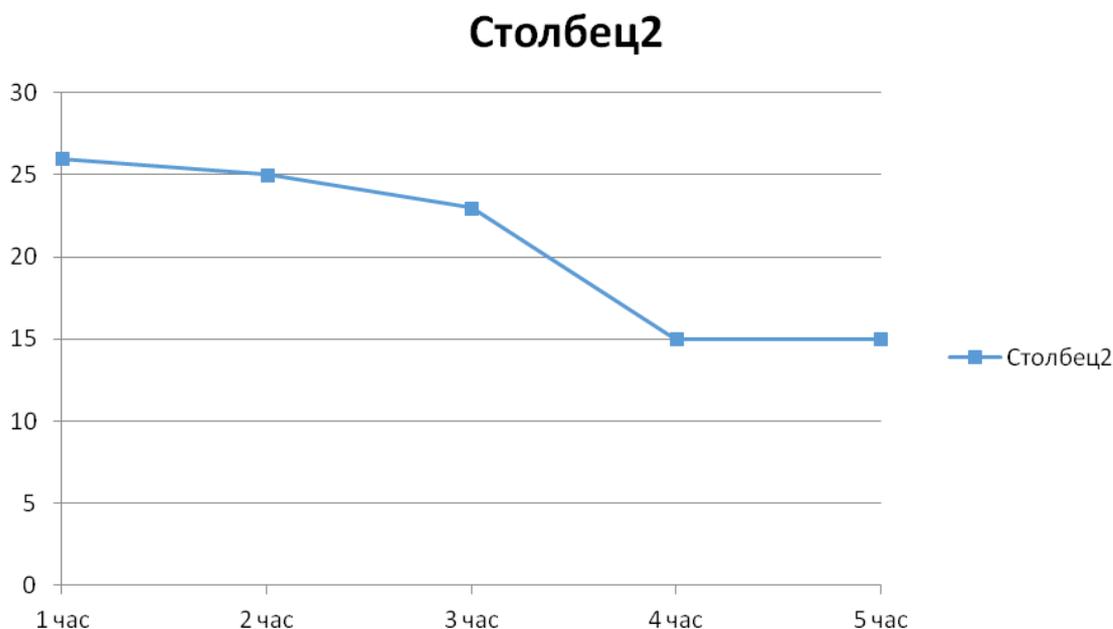
Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
Внутривенное введение окситоцина	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042
Интраназальное введение окситоцина	0,020±0,002	24,10±2,40

Представлял интерес наблюдения, когда у 5 пациентов время оперативного вмешательства вследствие различных технических причин увеличилось до 5 часов.

Анализ времени между инъекциями фентанила на продолжении анестезиологического пособия позволил установить, что длительный интервал между болюсами регистрировался только в первые 3 часа, тогда

как на четвертом и пятом часах анестезиологического пособия интервал был на уровне величин, регистрируемых в группе пациентов, которым окситоцин не использовался, что видно на Рисунке 9.

Рисунок 9. Динамика временного интервала между болюсным введением фентанила и временем продолжительности анестезиологического пособия



Следовательно, продолжительность эффективности интраназального назначения окситоцина в качестве адьюванта составляла 3 часа.

3.6.5. Влияние интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг на эффективность послеоперационного обезболивания

Рассчитывали следующие параметры:

1. время, прошедшее от момента окончания анестезиологического пособия до первой инъекции 2% раствора промедола в часах;
2. Количество 2% раствора промедола в мл, необходимого для полноценного купирования ИПБС у пациентов в первые сутки.

Полученные при этом сравнительные результаты приведены в Таблице 24.

Из результатов, приведенных в Таблице 24, видно, что интраназальное назначение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА не влияет на эффективность послеоперационного обезболивания, поскольку не увеличивается время от окончания анестезии до необходимости в первом введении раствора промедола, так и не уменьшается общая доза промедола, необходимого для эффективного купирования у пациентов интенсивного послеоперационного синдрома.

Таблица 24. Сравнительные результаты о времени от момента окончания анестезии до первой инъекции и количество промедола за сутки в группе без введения окситоцина и с интраназальным введением окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг

Группы пациентов	Время от окончания анестезии до первой инъекции анальгетика в часах	Количество промедола за сутки в мл
Без окситоцина	5,40±0,80	2,80±0,20
Внутривенное введение окситоцина	5,60±1,10 P>0,05	2,40±0,20 P>0,05
Интраназальное введение окситоцина	5,30±0,70	2,70±0,30

3.6.6. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг

Использовали в дальнейших исследованиях в 2 раза большую дозировку окситоцина – 0,120 МЕ/кг массы тела пациента. Окситоцин в объеме 0,8-1,0 мл в каждый носовой вход закапывали сразу после вводного наркоза и начала ИВЛ.

Полученные при этом результаты о временном интервале между инъекциями фентанила и общей дозой использованного фентанила во

время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА сведены в Таблице 25.

Таблица 25. Сравнительные результаты по расходу фентанила и временных характеристик его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина и интраназальным введением различных доз окситоцина

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
Внутривенное введение окситоцина	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг	0,020±0,002	24,10±2,40
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг	0,019±0,002 P ₂ =0,643	23,80±2,10 P=0,765

Интраназальное введение окситоцина в 2 раза больше предыдущей дозы (0,120 МЕ/кг) статистически достоверно не снижало интраоперационной дозы фентанила и интервал между его назначениями по сравнению как с внутривенным назначением гормона, так и с в два раза меньшей дозой (0,060 МЕ/кг массы тела).

Данный результат также связан тем, что действие гормона, вводимого интраназально, продолжалось в течение в среднем трех часов, как приведено на Рисунке 9.

3.6.7. Влияние интраназального введения окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг на эффективность послеоперационного обезболивания

Как и в предыдущих исследованиях, рассчитывали следующие параметры:

1. время, прошедшее от момента окончания анестезиологического пособия до первой инъекции 2% раствора промедола в часах;

2. Количество 2% раствора промедола в мл, необходимого для полноценного купирования ИПБС у пациентов в первые сутки.

Полученные при этом сравнительные результаты приведены в Таблице 26.

Таблица 26. Сравнительные результаты о времени от момента окончания анестезии до первой инъекции и количество промедола за сутки в группе без введения окситоцина и с интраназальным введением окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг

Группы пациентов	Время от окончания анестезии до первой инъекции анальгетика в часах	Количество промедола за сутки в мл
Без окситоцина	5,40±0,80	2,80±0,20
Внутривенное введение окситоцина	5,60±1,10 P>0,05	2,40±0,20 P>0,05
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг	5,30±0,70	2,70±0,30
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг	5,30±0,60	2,60±0,30

Увеличение дозы окситоцина во время операции не влияло на показатели эффективности послеоперационного обезболивания, а именно :

время от окончания наркоза до необходимости в назначении первой дозы промедола, а также не изменялось количество промедола, необходимого для полноценного купирования интенсивного послеоперационного синдрома.

Заключение к главе 3.6. На основании полученных данных можно сказать, что использование адьюванта окситоцина в виде постоянной инфузии во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА позволяет снизить дозы опиоидного анальгетика фентанила. Минимальной эффективной дозой гормона является 0,010 МЕ/кг/ч.

Интраназальное использование окситоцина в качестве адьюванта во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА также снижает количество расходуемого опиоида фентанила интраоперационно. Но, эффект интраназальной дозы окситоцина длится в среднем 3 часа, что связано с его деградацией.

Поэтому, как внутривенное, так и интраназальное введение гормона задней доли гипофиза окситоцина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА в качестве адьюванта не влияет на качество послеоперационного обезболивания, поскольку период полураспада гормона окситоцина в среднем составляет 2-4 часа [Баранов В.Г. с соавт.,1979].

3.7. Интраназальное введение окситоцина с целью послеоперационного обезболивания

В предыдущей главе мы показали, что антиноцицептивное действие интраназально введенного окситоцина продолжается не более трех часов. Исходя из этого, в послеоперационном периоде всем женщинам каждые 3 часа интраназально вводили окситоцин в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела. Именно данная дозировка показала эффективность в качестве адьюванта.

Первую дозу окситоцина интраназально вводили спустя 5 часов после окончания хирургического вмешательства. Именно через этот интервал времени возникал интенсивный послеоперационный болевой синдром (более 6 баллов по шкале ВАШ).

Рассчитывали количество 2% раствора промедола, которое назначалось пациентам в течение первых суток послеоперационного периода. Полученные при этом сравнительные результаты представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Сравнительные результаты времени от момента окончания анестезии до первой инъекции и количество промедола за сутки в группе без введения окситоцина и с интраназальным введением окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг

Группы пациентов	Время от окончания анестезии до первой инъекции анальгетика в часах	Количество промедола за сутки в мл
Без окситоцина	5,40±0,80	2,80±0,20
Внутривенное введение окситоцина	5,60±1,10 P>0,05	2,40±0,20 P>0,05
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг в интраоперационном периоде	5,30±0,70	2,70±0,30
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг в послеоперационном периоде (каждые 3 часа)	-	0,80±0,10 P=0.028

Получено, что интраназальное введение окситоцина женщинам в дозе 0,060 МЕ/кг каждые 3 часа в послеоперационном периоде позволяет снизить суточную дозировку 2% раствора промедола в 3,5 раза по сравнению с группой женщин, не получавших окситоцин и в 3,4 и 3,0 раза по сравнению с теми, кто в интраоперационном периоде интраназально получали окситоцин. Также преимуществом данного метода является неинвазивное назначение гормона в качестве адьюванта.

Все вышеприведенные результаты по использованию в качестве адьюванта гормона окситоцина получены нами у пациентов женского пола. Представляло интерес, будут ли получаться ли аналогичные результаты у пациентов мужского пола. Для выяснения данного вопроса была проанализирована группа пациентов мужского пола, которым выполнялась абдоминальная операция (гастрэктомия или колопроктологические операции).

3.8. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг пациентам мужского пола.

Окситоцин интраназально в дозах 0,060 и 0,120 МЕ/кг вводили после интубации трахеи и начала ИВЛ на фоне анестезиологического пособия по методу ТВА. Если оперативное вмешательство продолжалось более 3 часов, дополнительно интраназально повторно вводили окситоцин.

В послеоперационном периоде окситоцин интраназально в дозе 0,060 МЕ/кг вводили спустя 5 часов после окончания анестезиологического пособия и затем каждые 3 часа в течение первых суток послеоперационного периода. Инъекции 2% раствора промедола назначали при возникновении интенсивного болевого синдрома с интенсивностью 6 баллов по шкале ВАШ. Рассчитывали количество промедола в течение первых суток послеоперационного периода, необходимого для эффективного купирования ИПБС.

Показатели, характеризующие эффективность интраоперационного обезболивания, приведены в Таблице 28.

Получено, что интраназальное назначение окситоцина лицам мужского пола интраоперационно в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела статистически достоверно снижает количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания. Уменьшение расхода фентанила идет за счет увеличения интервала между болюсным введением опиоида. Увеличение дозы интраназального введения гормона в 2 раза не приводит к дальнейшему снижению дозы фентанила.

Таблица 28. Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ГВА без и с интраназального введения различных доз окситоцина у лиц мужского пола

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг	0,024±0,002 P=0,046	24,00±2,30 P=0,042
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг	0,023±0,002 P=0,037	24,20±2,35 P=0,042

Доза гормона окситоцина в 0,060 МЕ/кг интраоперационно интраназально у лиц женского пола приводила к снижению дозы опиоида фентанила до 0,020±0,002 мкг/кг/ч (см. табл.25), то есть на 35%, тогда как у лиц мужского пола аналогичная доза гормона снижала расход фентанила до 0,024±0,002 мкг/кг/ч (см. табл. 28), то есть на 25%. То есть у мужчин одна и та же доза гормона, вводимого интраназально давала меньший эффект, хотя разница формально статистически не достоверна.

Данные по послеоперационному обезболиванию пациентов мужского пола при интраназальном способе введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг приведены в Таблице 29. Данные приведены в сравнении с лицами женского пола.

Таблица 29. Эффективность послеоперационного обезбоживания у лиц женского и мужского пола после интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг

Группы пациентов	Количество 2% раствора промедола за сутки
Без назначения окситоцина	2,80 \pm 0,20
Окситоцин у лиц женского пола	0,80 \pm 0,10 P=0,028
Окситоцин у лиц мужского пола	1,40 \pm 0,20 P=0,036 P ₁ =0,035

Обозначения: P – по отношению к группе пациентов без назначения окситоцина; P₁- по отношению к лицам женского пола.

Интраназальное назначение окситоцина лицам мужского пола в послеоперационном периоде приводило к двукратному снижению количества 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома, тогда как назначение гормона лицам женского пола снижало количество промедола в 3,5 раза, то есть у лиц женского пола антиноцицептивное действие гормона задней доли гипофиза окситоцина было почти в 2 раза выше.

Заключение к главам 3,6 – 3,8. Учитывая литературные данные, что гормон гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцин является компонентом эндогенной антиноцицептивной системы, мы исследовали возможность его использования в качестве адьюванта как при проведении анестезиологического пособия, так и в послеоперационном периоде для купирования послеоперационного интенсивного болевого синдрома. Оказалось, что как внутривенное, так и интраназальное назначение

окситоцина в составе анестезиологического пособия по методу ТВА позволяет снизить количество опиоидного анальгетика фентанила. Мы получили данные, что интраназальное введение окситоцина действует только в течение трех часов и при необходимости проведения более длительной операции необходимо дополнительное введение окситоцина. Интраоперационное назначение окситоцина не позволяет снизить количество опиоида для послеоперационного обезболивания, что связано с тем, что период полураспада гормона составляет 3 часа. Но, если окситоцин в послеоперационном периоде назначать интраназально каждые 3 часа, то это позволяет уменьшить назначение 2% раствора промедола для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома в 3,5 раза. Также нами найдены половые различия действия окситоцина при купировании ПОИБС, а именно: если у женщин действие гормона позволяет уменьшить назначение промедола в 3,5 раза, то у мужчин – в 2 раза.

3.9.Проведение спинномозговой анестезии без использования адьювантов

Обследовано 46 пациентов обоего пола (группа 7), которым под спинномозговой анестезией выполнялось оперативное вмешательство – артропластика коленного сустава. Седация осуществлялась внутривенной инфузией пропофола с показанием БИС-монитора в пределах 70 (легкая седация).

Оценивалось количество пропофола в мг/кг/ч, необходимое для получения легкой седации.

Показатели NOL-технологии в качестве эффективности интраоперационного обезболивания у 43 пациентов колебались в пределах 9,0 – 13,0, в среднем $10,8 \pm 1,1$, что несколько ниже, чем при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА – $18,3 \pm 2,5$, то есть

антиноцицептивная защита при проведении спинномозговой анестезии была более выраженной.

Из 46 проведенных спинномозговых анестезий в 3 случаях дополнительно пришлось использовать для усиления антиноцицептивной защиты внутривенные болюсные инъекции фентанила – всего 8 мл. Раствор фентанила использовался при повышении показателя NOL-технологии выше 50. В послеоперационном периоде оценивалось время (в часах) от окончания операции до первой инъекции опиоида 2% раствора промедола и общее количество 2% раствора промедола в мл для, необходимое для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Инъекции раствора промедола назначались внутримышечно по требованию пациентов. По шкале ВАШ это составляло от 4 до 6 баллов, в среднем $5,3 \pm 0,3$ балла. Все вышеуказанные параметры антиноцицептивной защиты сведены в Таблице 30.

Таблица 30. Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)	Время от окончания операции до первой инъекции промедола (час)	Количество промедола за 1-е сутки
9,0-13,0	$10,8 \pm 1,1$	3/7	8	$0,08 \pm 0,01$	$4,3 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,4$

Полученные результаты явились контрольными при последующих наблюдениях с дополнительным назначением адьювантов: даларгина, сернокислой магнезии, окситоцина.

Использовались дозы адьювантов, которые были наиболее эффективными при их использовании в составе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

3.9.1. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта даларгина

При проведении спинномозговой анестезии у 43 пациентов группы 8 использовали дополнительную инфузию адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч, которая показала эффективность при проведении

Полученные при этом результаты параметров антиноцицептивной защиты сведены в Таблице 31.

При проведении спинномозговой анестезии с добавлением в качестве адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч показатели антиноцицептивной защиты, определяемой по NOL-технологии, регистрировались на 28 % ниже, чем у пациентов контрольной группы без использования даларгина (см. Таблица 30). Дополнительное интраоперационное обезболивание фентанилом понадобилось только 2% пациентов (в контрольной группе – 7%). Приведенные результаты говорили о том что, что дополнительное интраоперационное назначение адьюванта даларгина при проведении спинномозговой анестезии повышает антиноцицептивную защиту пациента от хирургического стресса.

В послеоперационном периоде у пациентов группы 8 с дополнительным назначением даларгина на 40% ($P=0.041$) увеличивается время между окончанием оперативного вмешательства и потребностью в первой инъекции 2% раствора промедола, и на 53% ($P=0,038$) статистически достоверно снижается количество промедола, необходимого

для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома в первые сутки послеоперационного периода по сравнению с пациентами группы 7, которым интраоперационно даларгин не назначался.

Не было найдено различий между группами пациентов 7 и 8 в отношении количества, а интраоперационно израсходованного гипнотика пропофола для проведения легкой седации.

Таблица 31. Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии с адьювантом даларгином

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъекцировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)	Время от окончания операции до первой инъекции промедола (час)	Количество промедола за 1-е сутки
6,0-11,0	7,8 \pm 1,0	1/2	2	0,08 \pm 0,02	7,2 \pm 0,5	1,2 \pm 0,2

3.9.2. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта сульфата магния.

У пациентов 9 группы (43 человека) интраоперационно при проведении спинномозговой анестезии дополнительно в качестве адьюванта инфузировали сульфат магния в дозе 10 мг/кг/ч.

Полученные при этом результаты параметров антиноцицептивной защиты сведены в Таблице 32.

Таблица 32. Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии с адьювантом – сульфатом магния

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./ %)	Количество фентанила в мл	Количество пропофолола (мг/кг/ч)	Время от окончания операции до первой инъекции промедола (час)	Количество продола за 1-е сутки
6,8-11,2	8,2 \pm 1,0	2/5	4	0,05 \pm 0,01	6,4 \pm 0,6	1,6 \pm 0,2

При этом получено, что уровень антиноцицептивной системы по NOL-технологии у пациентов группы 9 был более глубоким (на 24%, $P=0.047$), чем у пациентов контрольной группы 7, у которых проводилась спинномозговая анестезия без добавления компонентов антиноцицептивной системы (см. табл. 30). Несколько меньше было пациентов, которым интраоперационно понадобилось дополнительное назначение фентанила (5 пациентов, в контрольной группе – 7 пациентов).

В послеоперационном периоде на 33% удлиняется период между окончанием оперативного вмешательства и назначением по потребности первой инъекции 2% раствора промедола (разница статистически достоверная, $P=0,035$). Также в ближайшем послеоперационном периоде на 43%, по сравнению с контрольной группой 7, снижается количество миллилитров 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования послеоперационного болевого синдрома (разница между сравниваемыми показателями определена как статистически достоверная, $P=0,040$).

У пациентов группы 9 в интраоперационном периоде для достижения легкой седации (в пределах 70 по показаниям БИС-монитора) требуется на 37% меньше гипнотика пропофола (разница статистически достоверна, $P=0.046$), чем у пациентов контрольной группы, которым в интраоперационном периоде дополнительно не назначались адьюванты (см. таб.30).

3.9.3. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта внутривенного введения окситоцина.

Пациентам группы 10 (33 человека) назначались внутривенные инфузии окситоцина в эффективной дозе 0,010 МЕ/кг/ч.

Полученные при этом результаты эффективности, как интраоперационного, так и послеоперационного обезболивания, сведены в Таблице 33.

Получено, что назначение в качестве адьюванта внутривенной инфузии гормона окситоцина не изменяет значений NOL-технологии как показателя интенсивности антиноцицептивной защиты пациента от хирургической агрессии. Дополнительное введение фентанила во время хирургического вмешательства понадобилось двум из 33 пациентов, что в процентном отношении практически такое же, как и в контрольной группе 7, в которой не использовались адьюванты при проведении спинномозговой анестезии (смотри Таблицу 30).

Количество пропофола, необходимого для создания седации в пределах 70 по показаниям БИС-монитора, было в пределах значений, наблюдаемых у лиц 7 группы (контрольной).

В послеоперационном периоде оба показателя:

1. время от окончания хирургического вмешательства до первой инъекции опиоида промедола;

2. количество миллилитров 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома, были сравнимы с пациентами контрольной группы.

Иначе говоря, в послеоперационном периоде окситоцин не оказывал антиноцицептивного эффекта.

Таблица 33. Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии с внутривенным введением в качестве адьюванта окситоцина

Пределы колебаний показателя NOX-технологии	Средние показатели NOX-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./ %)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)	Время от окончания операции до первой инъекции промедола (час)	Количество промедола за 1-е сутки
10,0-11,2	10,6±1,4	2/6	6	0,09±0,01	4,4±0,6	2,7±0,3

3.9.4. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта интраназального введения окситоцина.

При проведении хирургического вмешательства по поводу артропластики коленного сустава 31 пациентам обоего пола после проведения спинномозговой анестезии и соответственного укладывания на операционном столе интраназально вводили раствор окситоцина из расчета 0,060 МЕ/ кг массы тела. Оперативное вмешательство на коленном суставе в среднем продолжалось 130,0± 20 мин. В 4 случаях по техническим причинам операция затягивалась более 3 часов, в связи с чем интраназально

мы дополнительно вводили аналогичную дозу окситоцина (0,060 МЕ/кг), так как выше нами было показано, что одна такая доза интраназально вводимого гормона окситоцина действует не более 3 часов.

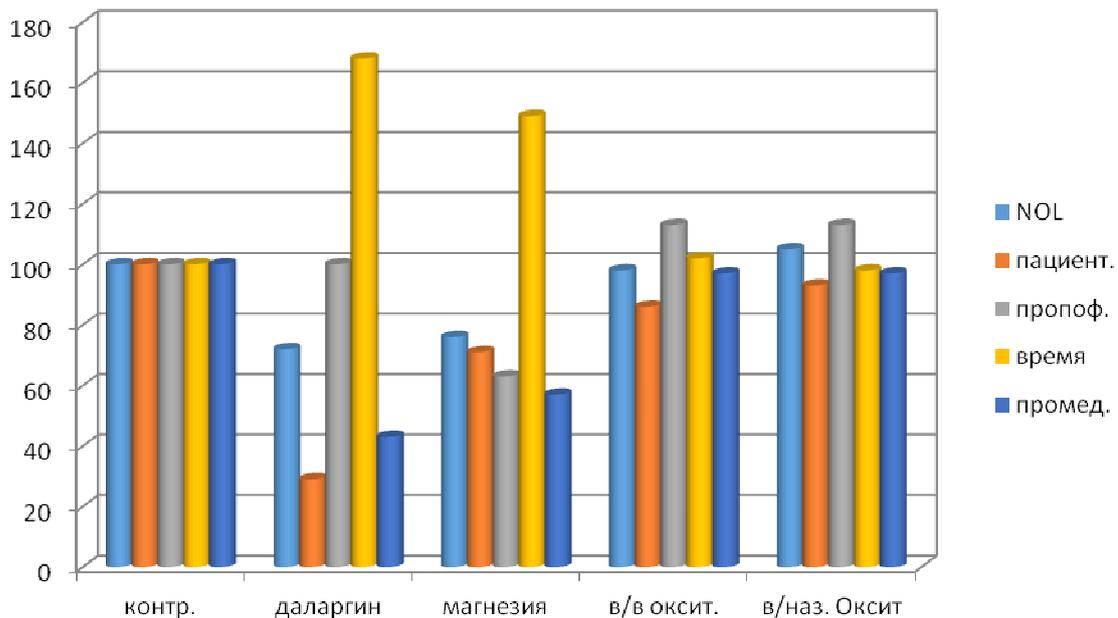
Полученные при этом результаты параметров антиноцицептивной системы сведены в Таблице 34. Как видно из результатов, приведенных в Таблице 34, у пациентов, получавших интраназальное введение окситоцина при выполнении ортопедических операций под спинномозговой анестезией, окситоцин не оказывает антиноцицептивного эффекта, как и при внутривенном введении окситоцина (см. Таблицу 33). Сравнительные результаты, полученные в контрольной группе 7 и в группах пациентов, которым интраоперационно дополнительно использовали адьюванты при проведении спинномозговой анестезии, сведены на Рисунке 10. Результаты контрольной группы приняты за 100%.

Таблица 34. Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии с интраназальным введением в качестве адьюванта окситоцина

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./ %)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)	Время от окончания операции до первой инъекции промедола (час)	Количество промедола за 1-е сутки
10,2-14,1	11,3±1,7	1/6,5	2	0,09±0,02	4,2±0,5	2,7±0,3

Из Рисунка 10 видно, что во время проведения спинномозговой анестезии наиболее выраженный антиноцицептивный эффект регистрировался при назначении в качестве адьюванта даларгина и сернокислой магнезии. Назначение гормона окситоцина как в виде внутривенной инфузии, так и в виде интраназального введения не давало дополнительной антиноцицептивной защиты. Это подтверждалось и тем, что в группе с назначением даларгина в три раза было меньше пациентов, которым интраоперационно понадобилось дополнительное назначение опиоидного анальгетика фентанила. При назначении в качестве адьюванта сернокислой магнезии также имело место снижение количества пациентов, требующих дополнительного назначения фентанила. Использование в качестве адьюванта окситоцина как внутривенно, так и интраназально практически не изменяло данный параметр.

Рисунок 10. Сравнительные результаты контрольной группы (группа 7) и групп с дополнительным назначением адьювантов



Обозначения: NOL-средние показатели; пациент – количество пациентов, которым дополнительно вводили фентанил; пропоф.- количество инфузируемого пропофола; время – время от окончания операции до первого введения промедола; промед. – количество инъектируемого промедола в первые сутки послеоперационного периода.

В интраоперационном периоде при использовании в качестве адьюванта сернокислой магнезии регистрировалось почти двукратное уменьшение количества гипнотика пропофола для создания легкой седации (в пределах 70 по показаниям БИС-монитора).

В послеоперационном периоде отчетливо (разница статистически достоверна, $P=0,039$ и $P=0.042$) снижалось время между окончанием оперативного вмешательства и назначением первой инъекции промедола при использовании в качестве адьювантов даларгина и сернокислой магнезии.

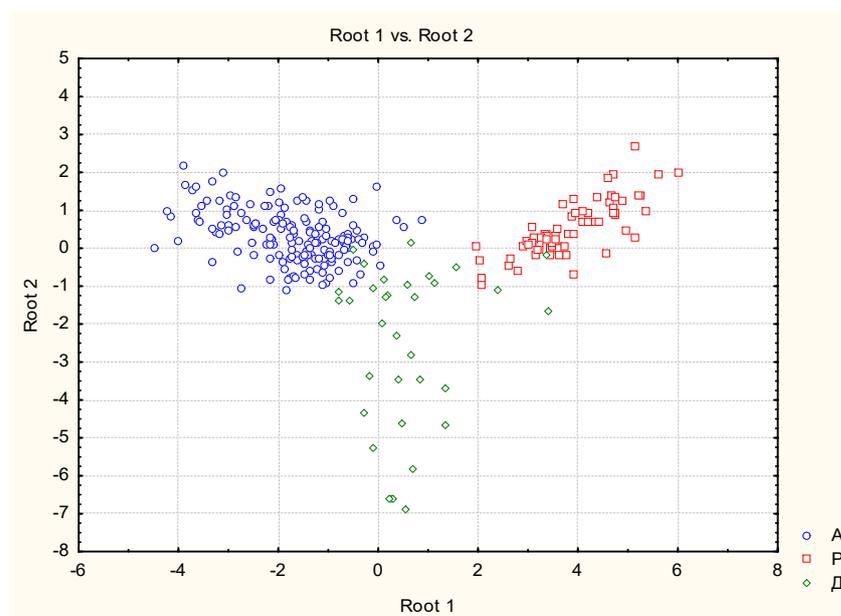
Соответственно, при введении указанных адьювантов статистически достоверно уменьшалось количества инъекций промедола в первые сутки послеоперационного периода для полноценного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома. При проведении спинномозговой анестезии использование в качестве адьюванта гормона гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцина не оказывало антиноцицептивного эффекта в послеоперационном периоде.

Заключение к главе 9. Использование анестезиологического пособия в виде спинномозговой анестезии при проведении артропластики коленного сустава в качестве антиноцицептивной защиты может быть усилено дополнительным внутривенным назначением нейропептида даларгина, сернокислой магнезии. Внутривенное интраоперационное назначение в качестве адьюванта гормона окситоцина в данном случае оказалось не эффективным, что представлено на категоризированной диаграмме (Рисунок 11).

На Рисунке 11 отражены результаты классификации больных в двухмерном пространстве. Отчетливо видно распределение пациентов по трем «облакам» скопления точек. Поля скопления точек не пересекаются друг с другом, что говорит о высокой дискриминантной мощности модели.

Диагностическая чувствительность модели составила 89,2%, специфичность – 85,6%.

Рисунок 11. Категоризированная диаграмма размаха для классификации тактики применения экзогенных препаратов у пациентов



Примечание: (эффективны – даларгин, обозначенный синим цветом, сернокислая магnezия, обозначенная красным цветом, не эффективен – окситоцин, обозначенный зеленым цветом).

3.10. Интраназальное введение окситоцина пациентам в послеоперационном периоде после проведения спинномозговой анестезии

На наш взгляд представляло интерес дополнительно интраназальное назначение окситоцина пациентам после выполнения операции артропластики коленного сустава под спинномозговой анестезией.

Для этого была обследована дополнительно группа из 14 пациентов (7 женщин и 3 мужчин) в возрасте 56 -74 года ($65,8 \pm 5,9$ лет). Поскольку ранее было получено, что болевой интенсивный синдром у них возникает примерно спустя $4,2 \pm 0,5$ часа, то через 4,5 часа после окончания

оперативного вмешательства всем пациентам интраназально вводили окситоцин из расчета 0,060 МЕ/кг, то есть той доз, которая была эффективной при проведении абдоминальных операций в условиях проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Интраназально окситоцин вводили каждые 3 часа, поскольку ранее мы показали, что его антиноцицептивная эффективность сохраняется в течение не более 3-х часов.

Оценивали количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома в первые послеоперационные сутки, а также интервал между введением опиоида. Сравнивали с пациентами группы 7 (46 пациентов), которым выполнялись оперативные вмешательства на коленном суставе под спинномозговой анестезией без использования адьювантов.

Полученные при этом рассчитанные результаты представлены в Таблице 35.

Таблица 35. Количество промедола интервал между инъекциями промедола у пациентов не получавших и получавших в послеоперационном периоде интраназальное введение окситоцина

Группы и количество пациентов	Количество 2% раствора промедола за сутки в мл	Интервал между инъекциями промедола в часах
Спинномозговая анестезия (n=46)	2,8±0,4	6,1±0,2
Спинномозговая анестезия+интраназально окситоцин после операции (n=14)	3,1±0,3	6,1±0,3
P	=0,066	=0,082

Количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома в

первые сутки после выполнения хирургического вмешательства, в группе с интраназальным введением окситоцина, было таким же, как и при проведении спинномозговой анестезии без добавления адьюванта.

Таким образом, интраназальное назначение гормона нейрогипофиза окситоцина пациентам в первые сутки после выполнения артропластики коленного сустава не оказывало антиноцицептивного эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой.

В разное время давали различное определение боли, хотя в основе все они имеют общий смысл как страдание.

Словарь Даля в 1863 году определил боль как «самое чувство, телесное страдание». С.И. Ожегов в 1949 году (спустя почти 100 лет) не продвинулся ни на шаг, сказав, что: «боль – это ощущение страдания». Советский Энциклопедический словарь в 1979 году дает следующее определение: «Боль - это психофизиологическая реакция организма, возникающая при сильном раздражении чувствительных нервных окончаний, заложенных в органах и тканях. Один из наиболее ранних симптомов некоторых заболеваний».

В 2010 году группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли выработала следующее определение : «Боль – это неприятной ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [Кукушкин М.ЛД., 2011; Овечкин А.М., 2012]. Данное определение подразумевает вербальный контакт с пациентом, в то же время отсутствие подобного контакта (пациенты без сознания или с тяжелыми нарушениями интеллекта) не означает, что пациент не испытывает боли и не нуждается в обезболивании [Овечкин А.М., 2012].

В 2020 году Международная ассоциация по изучению боли дала более лаконичноеи точное определение боли : «Неприятный сенсорный и

эмоциональный опыт, связанный с актуальным или потенциальным повреждением ткани, или опыт, напоминающий таковой» [SrinivasaN.R. et al., 2020]. Несколько другой перевод приведен в работе Divya K. (2020): «Дефиниция боли – как неприятное чувствительное или эмоциональное определение, ассоциирующееся с действительным или возможным повреждением тканей или описанием такого повреждения».

Актуальность борьбы с болью доказывается тем, что международной ассоциацией по изучению боли 2017 год был объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит проблема как интраоперационной, так и послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение боли [Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в интраоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Ни концепция сбалансированной анестезии, предложенная John S. Lundy в 1926 году, ни предложенная мультимодальная аналгезия, предложенная Kehlet and Dahl в 1993 году, не решили принципиального решения устранения в полной мере интраоперационной боли и уменьшения послеоперационного болевого синдрома [Jae Hang Shim, 2020]. В дискуссионных работах превалирует мнение, что ни сейчас, ни в ближайшее время невозможно будет отказаться от применения опиоидов, но должны выполняться исследования, направленные на оптимизацию обезболивания с уменьшением использования опиоидов [Lirk P., Rathmell J., 2019; Lavandhomme P., 2019; Veysckemans F., 2019].

Концептуальным фундаментом возможного уменьшения болевого синдрома является учение о наличии двух систем: ноцицептивной и антиноцицептивной.

Пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Один из важнейших механизмов антиноцицепции-гуморальный путь, то есть образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирующих уменьшение болевого ощущения [Овсянников В.Г., с соавт., 2014].

К настоящему времени в литературе достаточно полно раскрыта концепция функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем в организме человека и животных, как эволюционно запрограммированного фактора приспособления организма к окружающей среде [Кукушкин М.Л., 2011; Овечкин А.М., 2012; Овсянников В.Г. с соавт., 2014].

В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается: 1.опиоидэргической; 2.серотонинэргической; 3.норадренергической; 4.каннабиоидной системам мозга [Кукушкин М.Л.,2011; Правдивцев с соавт., 2003; Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Исходя из этого, концептуально можно определить возможность использования компонентов антиноцицептивной системы в качестве адьювантов с целью уменьшения использования опиоидов.. Впервые об этом направлении в анестезиологии было постулировано в работах В.Л. Ваневского (1988), а затем В.Д. Слепушкина с соавторами (1993).

В отечественных клинических рекомендациях по послеоперационному обезболиванию (Овечкин А.М. с соавт., 2019) постулируется возможность дополнительного назначения адьювантных препаратов и нефармакологических методов послеоперационного

обезболивания для снижения применения опиоидов. К таковым, с нашей точки зрения, концептуально может относиться использование компонентов антиноцицептивной системы. Адьювантные и симптоматические лекарственные препараты в процессе лечения острых и хронических болевых синдромов используются для усиления действия анальгетиков, уменьшения и устранения неприятных симптомов, сопутствующих основному заболеванию [Волчков В.А. с соавт., 2006].

Исходя из этой концепции, мы построили наше исследование на возможности практического использования отдельных компонентов антиноцицептивной системы в качестве адьювантов при интраоперационном и послеоперационном обезболивании пациентов. Выбраны те компоненты антиноцицептивной системы, наличие которых возможно оценить в организме пациентов, в частности – в крови и, которые возможно использовать в виде фармакологических препаратов. Нами выбраны: 1. Нейропептиды, одним из синтетических аналогов которых является даларгин; 2. Ионы магния и , соответственно, препарат в виде сернокислой магнезии; 3. Гормон гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцин с соответствующим одноименным препаратом. Теоретически исходили из предпосылки, что уменьшение перечисленных компонентов в крови может ослаблять активность антиноцицептивной системы. Основание для подобного предположения имеется в литературе относительно нейропептидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 2014], ионов магния [Tong G.M., Rude R.K., 2005], окситоцина [Pfeifer A.-C. et al., 2016].

Первоначальный анализ показал, что практически у всех обследованных пациентов в дооперационном периоде имелась тенденция к снижению в крови уровня лей-энкефалина, ионов магния и окситоцина. Скрининговый анализ позволил выявить, что статистически достоверное уменьшение концентраций указанных параметров антиноцицептивной системы имело

место в следующих границах: концентрация лей-энкефалина в крови была ниже референтных границ у 28% пациентов, ионов магния – у 12% пациентов и окситоцина – у 32 % пациентов (лица женского пола).

При сопоставлении показателей клинического и лабораторного обследования пациентов обращало на себя внимание следующее обстоятельство : у 98% пациентов, у которых имело место снижение концентрации лей-энкефалина в крови, при эндоскопическом исследовании определялись эрозии и/или трещины, или язвы желудочно-кишечного тракта в стадии рубцевания. Поэтому у них обоснованным являлось назначение одного из синтетических аналогов лей-энкефалина – даларгина, в инструкции о применении которого определено в качестве одного из показаний лечение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. У пациентов, у которых в дооперационном периоде имело место снижение концентрации ионов магния, регистрировался гипертензивный синдром, причем – не зависимо от возраста. В связи с этим было обосновано использовать у данной категории пациентов сернокислую магнезию. Не было отмечено какой-либо зависимости между снижением уровня окситоцина в плазме крови и какой-либо клинической симптоматики у пациентов женского пола.

Следующим этапом исследования было титрование доз вводимых трех указанных препаратов (даларгин, сернокислая магнезия, окситоцин) с таким расчетом, чтобы оптимальные дозировки препарата повышали уровень соответствующих компонентов крови до границ референтных значений. Одновременно оценивали найденную оптимальную дозировку препарата с его антиноцицептивным эффектом как интраоперационно, так и в ближайшем послеоперационном периоде. Сравнительные исследования провели при проведении анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии.

Подбор доз даларгина показал, что доза в 2 мг/кг/ч инфузируемого во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА даларгина способствует восстановлению концентрации ЛЭ в крови. Одновременно выявлено, что эта доза инфузируемого даларгина позволяет снизить количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания пациента за счет увеличения времени между инъекциями фентанила.

Также получено, что в группе пациентов, которым проводилось анестезиологическое пособие по методу ТВА с постоянной инфузией адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч, в послеоперационном периоде возрастало на 40% время назначения первой дозы опиоида от момента окончания анестезиологического пособия. Также для полноценного купирования послеоперационной боли пациентам необходимо было на 40% меньше опиоидного анальгетика промедола в ближайшие послеоперационные сутки.

По такой же схеме выявили, что наиболее оптимальной дозировкой инфузии сернокислой магнзии во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА является доза 10 мг/кг/ч.

Именно при этой дозе восстанавливается концентрация ионов магния в крови до референтных границ, снижается расход фентанила, необходимого для адекватной интраоперационной антиноцицептивной защиты пациента от хирургической агрессии, снижается количество промедола, необходимого для полноценного купирования послеоперационного интенсивного болевого синдрома в первые послеоперационные сутки. Наблюдалась отчетливое, статистически значимое, снижение артериального давления как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах. В литературе хорошо освещен аспект, что интраоперационное введение магнзии не только повышает антиноцицептивных компонент, но и пролонгирует нейро-мышечный блок

[Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019; Fuchs-Buder T. Et al.,2021; Han J. et al., 2021]. В наших исследованиях мы не получили подобного эффекта, что, соответственно, вызвало вопрос. Подробный анализ литературы позволил получить ответ. Дело в используемых дозировках используемой магнезии. Дозы интраоперационно используемой магнезии, которые вызывают удлинение нейро-мышечного блока, составляют от 45 мг/кг массы тела [Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д.,2019] до 60 мг/кг массы тела пациента [Fuchs-Buder T. et al., 2021], тогда как мы в своих исследованиях применяли дозу 10 мг/кг/ч. Таким образом, полученные нами результаты позволяют манипулировать дозами интраоперационно используемой магнезии для получения того или иного эффекта : малые дозы (10 мг/кг) обуславливают получение антиноцицептивного эффекта, а дозу свыше 45 мг/кг дополнительно к антиноцицептивному эффекту позволяют получить удлинение продолжительности нейро-мышечного блока.

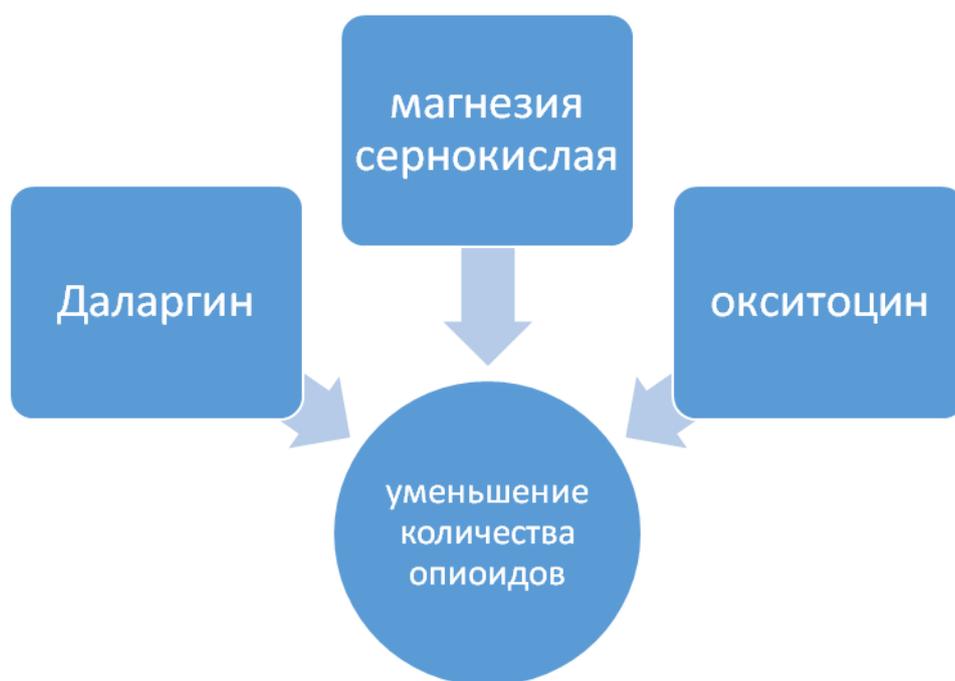
Эффективной дозой гормона гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцина является доза 0,010 МЕ/кг/ч, при инфузии которой во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА на 32% уменьшается расход опиоидного анальгетика фентанила без снижения качества антиноцицептивной защиты пациента. Увеличение дозы окситоцина в 2 раза не приводит к повышению антиноцицептивного эффекта.

Мы не получили значимого эффекта влияния интраоперационного введения окситоцина в отношении эффективности купирования послеоперационного интенсивного болевого синдрома. Связано это с тем, что продолжительность действия гормона составляет от 2 до 4 часов (в среднем 3 часа). Соответственно, и в первые сутки послеоперационного периода не отмечается аналгетической защиты.

Суммируя полученные данные, следует констатировать, что при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов

при выполнении абдоминальных хирургических вмешательствах оправдано интраоперационное назначение адьювантов: даларгина, сернокислой магнезии, окситоцина в качестве компонентов антиноцицептивной защиты, так как при этом снижается количество используемого опиоидного анальгетика фентанила (рисунок 12). то есть реализуется принцип обеспечения адекватной антиноцицептивной защиты пациента с минимизацией применения опиоидов.

Рисунок 12. Эффект интраоперационного применения адьювантов в отношении количества использованных опиоидов



Таким образом, использование отдельных компонентов антиноцицептивной защиты в интраоперационном периоде реализует принцип обеспечения адекватной антиноцицептивной защиты пациента с минимизацией применения опиоидов.

В послеоперационном периоде пролонгируется действие интраоперационно введенного даларгина и сернокислой магнезии, но не

окситоцина, поскольку период деградации окситоцина составляет в среднем 3 часа [Баранов В.Г. с соавт.,1979]. Системное введение лигандов опиатных рецепторов, в частности – даларгина, запускает активность эндогенной антиноцицептивной системы, эффективность действия которой длится до 48-72 часов [Смагин с соавт., 1983; Слепушкин В.Д. с соавт.,1988]. Действие сульфата магния длится не менее 20 часов [Слепушкин В.Д., Золоев Г.К.,1986].

В отдельных исследованиях было получено, что интраназальное введение окситоцина в дозах 0,040-0,060 МЕ/кг массы тела пациента оказывает анальгетический эффект [Rash J.A., Campbell T.S., 2014; Paloyelis Y. et al., 2016].

Мы также получили результаты, что интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела с началом проведения анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов с абдоминальными хирургическими вмешательствами действительно оказывает антиноцицептивное действие, что подтверждается снижением количества опиоидных анальгетиков (фентанил), необходимых для адекватного интраоперационного обезболивания. Однократная доза интраназально вводимого окситоцина действует не более 3 часов, что необходимо учитывать при данном способе применения окситоцина в качестве адьюванта.

Несколько отличные результаты были получены при использовании даларгина, сульфата магния и окситоцина у пациентов, которым выполнялись ортопедические оперативные вмешательства (артропластика коленного сустава) по спинномозговой анестезией и легкой седацией пропофолом (показатели БИС-спектрального монитора колебались в пределах 70).

Внутривенная инфузия даларгина и сульфата магния обладали антиноцицептивной защитой как в интраоперационном периоде (снижался

расход фентанила), так и в ближайшем послеоперационном периоде (уменьшалось количество промедола, необходимого для купирования интенсивного послеоперационного синдрома). То есть, были получены такие же результаты, как и при применении этих препаратов у пациентов, которым проводился наркоз по типу ТВА при выполнении абдоминальных хирургических вмешательствах.

Однако внутривенная инфузия гормона окситоцина не обладала интраоперационным и послеоперационным антиноцицептивным действием у пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство на нижних конечностях под спинномозговой анестезией. Не эффективно было и интраназальное назначение окситоцина.

Аналогичные результаты об уменьшении чувства боли в ответ на внутривенное введение окситоцина только при абдоминальных болях были получены другими авторами [Alfven G., 2004].

Представляется интересным сравнение : при внутривенном введении лидокаина в составе мультимодальной аналгезии отчетливый анальгетический эффект отмечается при выполнении абдоминальных, гинекологических, урологических оперативных вмешательствах, но не при выполнении ортопедических спинальных операций [Lockwood N., Misra L., 2020; Nishita L., Lopa M., 2020].

В чем общность действия гормона окситоцина и местного анестетика лидокаина?

При висцеральной боли, имеющей место при абдоминальных, гинекологических и урологических операциях, лидокаин прямо воздействует на центральные амигдалиновые ядра, вызывая антиноцицептивный эффект [Lockwood N., Misra L., 2020]. При соматической боли, имеющей место при выполнении оперативных вмешательств на нижних конечностях, лидокаин не оказывает

дополнительного обезболивающего эффекта, когда используется в составе мультимодальной анальгезии.

Антиноцицептивный эффект окситоцина объясняется тем, что поступление антиноцицептивного импульса в корковые зоны головного мозга идет как за счет непосредственного влияния на амигдалиновые ядра, так и за счет восходящих, проходящих в составе проводящих афферентных волокон спинного мозга — магно- и парвоцеллюлярных нейронов, импульсы от которых поступают в амигдалиновое ядро и, далее в кортикальные поля головного мозга [Paloyuelis Y. et al., 2016; Poisbeau P. et al., 2018]. Следовательно, в случае использования спинномозговой анестезии, которая прерывает импульсацию в проводящих афферентных волокон спинного мозга, окситоцин практически не оказывает антиноцицептивного действия. Можно заключить, что как лидокаин, так и окситоцин оказывают антиноцицептивное действие при болях только висцерального происхождения.

Подводя итоги всему вышеизложенному, можно сказать, что реализована концепция оценки активности эндогенной антиноцицептивной системы, а именно – при снижении активности отдельных компонентов можно воспользоваться соответствующим лигандом, который будет способствовать повышению активности эндогенной антиноцицептивной системы, что, в конечном итоге с клинической точки зрения, позволит выполнить стратегическую задачу – уменьшить использование опиоидных анальгетиков.

Касательно схем действия использованных компонентов антиноцицептивной системы, воспользуемся схемами, представленными на Рисунках 13 и 14.

Рисунок 13 .Механизм антиноцицептивного действия даларгина и ионов магния

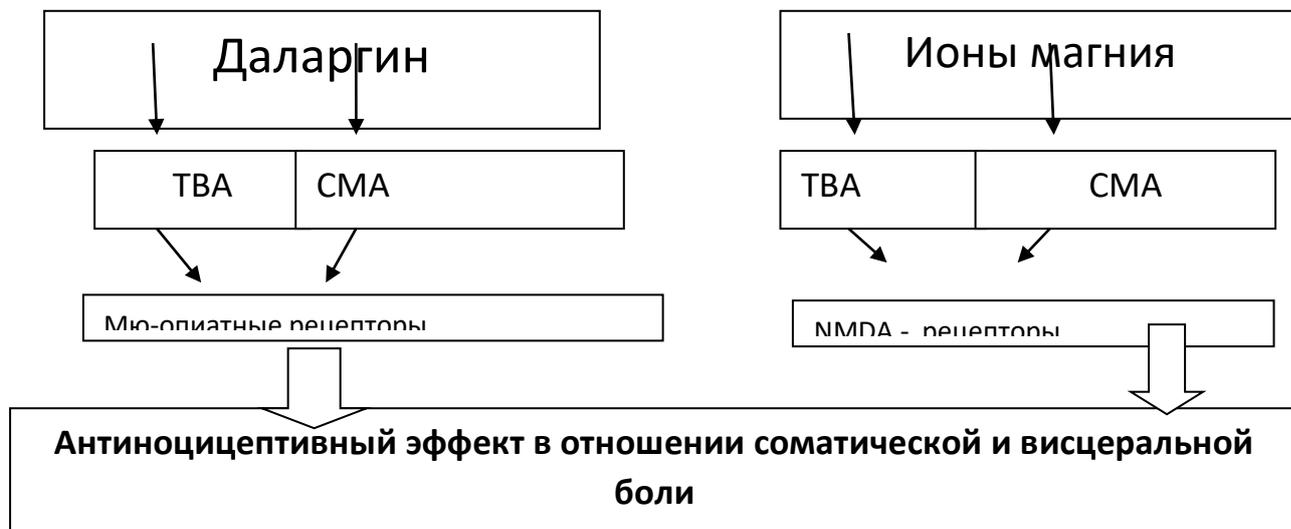
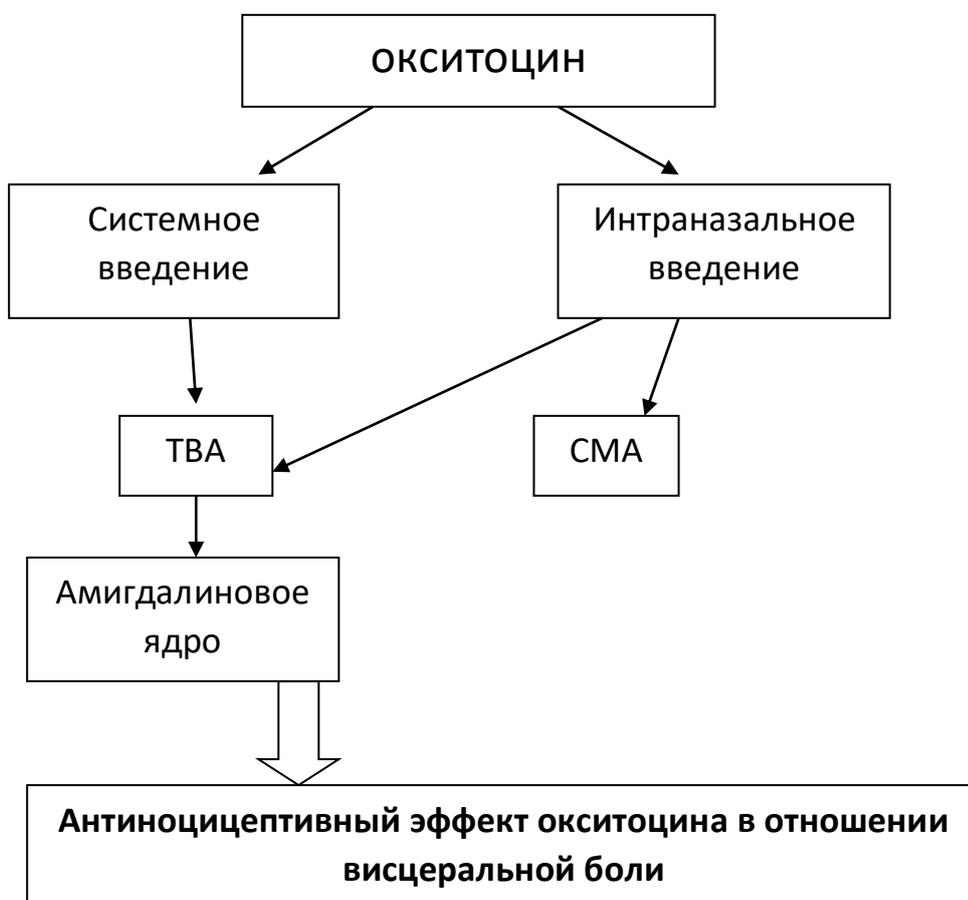


Рисунок 14. Механизм антиноцицептивного действия окситоцина



Если механизм действия лиганда опиатных рецепторов далагина и лиганда NMDA-рецепторов ионов магния уменьшать проявление как соматической, так и висцеральной боли относительно понятен и реализуется через соответствующие рецепторы (Рисунок 13), то в отношении окситоцина более сложные взаимоотношения (Рисунок 14).

ВЫВОДЫ

1. Снижение содержания в крови компонентов эндогенной антиноцицептивной системы формирует активацию болевого синдрома во время проведения хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде, и требует коррекции содержания того или иного компонента путем дополнительного назначения соответствующего лиганда.

2. Установлено, что в дооперационном периоде у 48% обследованных пациентов отмечается снижение содержания в крови компонентов антиноцицептивной системы : у 28% людей – концентрации лей-энкефалина, у 12% - ионов магния, у 8% - окситоцина.

3. При клиническом исследовании установлено, что у пациентов, имеющих уменьшение в крови концентрации лей-энкефалина, выявляется наличие поражений желудочно-кишечного тракта – эрозий, язв в стадии рубцевания. У пациентов с исходно сниженной концентрацией в крови ионов магния регистрируется гипертензионный синдром. Это явилось основанием для использования синтетического аналога лей-энкефалина даларина и сульфата магния в качестве адювантов при проведении анестезиологического пособия во время хирургических вмешательств.

4. Инфузия синтетического аналога лей-энкефалина даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч в составе анестезиологического пособия по методу ТВА восстанавливает уровень лей-энкефалина в крови в пределах референтных границ. Уменьшается использование опиоидного анальгетика фентанила на 100% в интраоперационном периоде и 2% раствора промедола в послеоперационном периоде на 37% без ухудшения качества антиноцицептивной защиты пациента.

5. Инфузия сернокислой магнeзии в дозе 10 мг/кг/ч при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА способствует восстановлению концентрации ионов магния в крови до референтных границ. При этом в 2,1 раза уменьшается расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия и на 29% снижается потребность в назначении 2% раствора промедола в послеоперационном периоде без ухудшения качества антиноцицептивной защиты пациента.

6. Интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч при использовании анестезиологического пособия по методу ТВА на 32% уменьшает потребность в фентаниле. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг уменьшает интраоперационный расход фентанила у женщин на 35%, у мужчин - на 25%. В ближайшем послеоперационном периоде количество необходимого для эффективного обезболивания раствора промедола такое же, как и в группе пациентов, которым интраоперационно окситоцин не использовался. Это объясняется тем, что биологический период действия окситоцина продолжается 3 часа.

7. Послеоперационное интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг каждые 3 часа пациентам после выполнения абдоминальных оперативных вмешательств позволяет в 3,5 раза снизить количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома у женщин и в 2 раза – у мужчин.

8. Интраоперационная инфузия даларгина или сернокислой магнeзии при выполнении спинномозговой анестезии у пациентов с выполнением артропластики коленных повышает активность антиноцицептивной системы, определяемой по NOL-технологии соответственно на 28% и 24%. При этом в 3 раза снижается необходимость дополнительного интраоперационного назначения фентанила. В послеоперационном

периоде в случае интраоперационного введения даларгина потребность во введении промедола снижается на 53%, при введении сернокислой магнезии – на 43%.

9. Как интра-, так и послеоперационное назначение окситоцина в виде инфузий или интраназального введения пациентам при выполнении операций артропластики коленного сустава в условиях спинномозговой анестезии не способствует уменьшению использования фентанила или промедола, то есть окситоцин не оказывает антиноцицептивного действия при соматическом компоненте возникновения боли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференцированного назначения в качестве адьювантов, позволяющих снижать дозы опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах необходимо у пациентов в предоперационном периоде определять концентрацию в крови лей-энкефалина, ионов магния и окситоцина.

2. В качестве лигандов указанных адьювантов применяют синтетический аналог лей-энкефалина даларгин, сернокислую магнезию или окситоцин.

3. У пациентов с исходно сниженным содержанием лей-энкефалина в крови в предоперационном периоде синтетический аналог лей-энкефалина даларгин применяют в виде постоянной инфузии в дозе 2 мкг/кг/ч с началом проведения анестезиологического пособия по методу ТВА или сразу после введения в спинномозговое пространство местного анестетика.

4. У пациентов с исходно сниженным содержанием ионов магния в крови в предоперационном периоде во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА или спинномозговой анестезии применяют постоянную инфузию сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч.

5. У пациентов с исходно сниженным содержанием в крови окситоцином при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА используют добавление окситоцина в следующих видах: интраоперационно внутривенно в виде инфузии в дозе 0,010 МЕ/кг/ч, интраоперационно интраназально сразу после вводного наркоза и интубации трахеи в дозе 0,060 МЕ/кг. Продолжительность

антиноцицептивного эффекта одной дозы окситоцина составляет 3 часа, в связи с чем через 3 часа аналогичную дозу следует повторить. В послеоперационном периоде для снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома после выполнения интраабдоминальных операций окситоцин следует назначать интраназально каждые 3 часа в дозе 0,060 МЕ/кг.

6. Назначение окситоцина в качестве адьюванта для снижения потребности в опиоидах не эффективно ни в виде инфузий, ни в виде интраназального введения при проведении спинномозговой анестезии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева А.П. Материалы к вопросу о содержании магния в организме больных гипертонической болезнью и симптоматическими гипертензиями. Автореф. дисс..... канд. мед наук. Смоленск, 1966. 22 с.
2. Алисов А.П., Биккинеева Д.Х., Винницкий Л.И., Козлов и др. Содержание бета-эндорфина, метэнкефалина и АКТГ в плазме крови при электромедикаментозной анестезии. Анестезиология и реаниматология. 1996. 3. 9-14
3. Андрюшкин В.Н., Руденко М.И., Залетов С.Ю. Даларгин-дополнительное средство защиты при хирургических операциях. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.4-6
4. Багомедов В.Р., Слепушкин В.Д., Тотикова М.Б. Особенности анестезиологического пособия у курящих больных. Матер. Научно-практич. конф. «Актуальные вопросы современной медицины». Владикавказ, 2012: 10-11
5. Баранов В.Г., Лейбсон Л.Г., Митюшов М.И., Пропп М.В. и др. Физиология эндокринной системы. Руководство по физиологии. «Наука». Ленинградское отделение. 1979: 679 с.
6. Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д. Миорелаксанты: сегодня, завтра. Владикавказ, 2019. 125 с.
7. Богданов А.И., Ярушкина Н.И. Стресс-вызванная аналгезия и кортикостероиды. В Кн.: «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993. 93
8. Боголюбов В.М. Патогенез и клиника водно-электролитных расстройств. Издательство «Медицина», Ленинградское отделение, 1968.296 с.
9. Болякина Г.К. Клиническаяэпидемиология. Доказательная медицина. Критические состояния. Клиническая анестезиология и реаниматология. 2008; 5(3): 48-62

10. Бунятян А.А. Лекарственные препараты, применяемые в анестезиологии. Издательство «Медицина» М., 1977. 127 с.
11. Ваневский В.Л., Носырев С.П., Азаров В.И., Ершова Т.Г. Антиноцицептивный компонент анестезиологического пособия: смена концепций в анестезиологии Тезисы докладов V Республиканского съезда анестезиологов-реаниматологов. Ворошиловград.1988. 42-43
12. Васильков В.Г., Кульфаев Г.М., Карпов А.Ф. Общая анестезия с использованием даларгина при острых заболеваниях органов брюшной полости. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.8-10
13. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. Москва. «МЕДпресс-информ»,2006.318 с
14. Горохов С.В. АТФ потенцирует действие анальгетиков во время наркоза у детей с эндотоксикозом. «новое в хирургии и эндоскопии». Сборник научных трудов. Новокузнецк. 1997. Часть 2. 54-55
15. Горохов С.В. Применение АТФ у детей с эндотоксикозом в процессе анестезиологического пособия. Тезисы Всероссийского пленума правления общества и федерации анестезиологов и реаниматологов. Омск.1997. 119
16. Грачев В.Н., Байер Е.А., Пушкина Т.А. Эволюция представления о боли и ее классификация. Scientific Discassion. 2019. 35. 3-11
17. Гребенчиков О.А., Мороз В.В., Виноградов В.Л., Озерова Н.В. Компьютерный мониторинг ЭЭГ при анестезии с использованием даларгина. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.15-17

18. Григоровский В.П., Помелов В.С., Харбелина О.О. Профилактика острого послеоперационного панкреатита нейрпептидами. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.68-70
19. Гулик В.Ф., Слепушкин В.Д. Эффекты регионарных блокад с даларгином в лечении хронического болевого синдрома. «Патофизиология и фармакология боли. Экспериментальные и клинические аспекты)». Тезисы докладов I конференции Российской Ассоциации по изучению боли. М., 1993. 169
20. Дарбинян Т.М., Затевахина М.В., Кузнецова Б.А., Ахаладзе В.М. Концентрация бета-эндорфина в крови как критерий адекватности общей анестезии. Анестезиология и реаниматология. 1993. 2. 9-12
21. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. Издательство «Мир». М., 1966. 815 с.
22. Зайцев А.Ю., Светлов В.А., Козлов С.П., Микаелян К.П. Фармакология ноцицепции. Анестезиология и реаниматология. 2009.4.66-69
23. Калоева С.К., Слепушкин В.Д., Малиев Б.М. Специфика анестезиологического пособия у опиоидзависимых больных при операциях на бронхо-легочной системе. В кн.: «Молодые ученые-медицине». Материалы XV научной конф. молодых ученых. Владикавказ, 2016: 126-128
24. Калюжный Л.В., Козлов А.Ю., Литвинова С.В., Шульговский В.В. Энкефалиназные механизмы толерантности к анальгетическому действию опиоидов. Эффекты Д-фенилаланина и налоксона. Вестник Российской Академии медицинских наук. 1994. 10. 19-24
25. Карелов А.Е., Семенов Д.А., Патлай И.В., Федорова Т.Н. Пуриновая анальгезия во время хирургических вмешательств: побочные эффекты и осложнения. Онкология. 2011.12. 353-363

26. Карелов А.Е., Лебединский К.М. Анальгетические адьюванты или альтернативные анальгетики? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013.6. 14-18
27. Карелов А.Е. Эффективность инфузии аденозинтрифосфата натрия у пациентов, страдающих нейропатическими болевыми синдромами. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. 1(49). 91-94
28. Карелов А.Е., Лебединский К.М., Зайчик А.М. Неселективные агонисты пуриновых рецепторов в практике анестезиолога-реаниматолога. В кн. : «Новые возможности в хирургии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии». Владикавказ, 2008: 142-145
29. Карелов А.Е., Захаров Д.А., Лебединский К.М., Семенов Д.А. Новые технологии в анестезиологии: пуриновая анальгезия. Вестник С.-Петербургского университета. 2008. Сер.11. Приложение к выпуску 1. 77-81
30. Карпов И.А., Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2005.4.1-14.
31. Каспаров С.А. О влиянии даларгина на проведение афферентного ноцицептивного возбуждения конвергентными нейронами задних рогов спинного мозга. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991. 24-25
32. Капустинская Н.Б., Железный П.А., Прутовых Н.Н. Выбор методов анестезиологического обеспечения в детской стоматологии. Вестник интенсивной терапии. 2003.3.62-63
33. Кацнельсон Я.С., Леоско В.А., Лебедев В.П. Избирательная электрическая стимуляция антиноцицептивных структур мозгового ствола

в анестезиологии. Тезисы докладов V Республиканского съезда анестезиологов-реаниматологов. Ворошиловград.1988. 63-64

34. Келли С.Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации. Аспект, 2009: 150 с.

35. Кокаев И.С., Слепушкин В.Д. Опыт обезболивания с применением окситоцина в гинекологии. Информационный сборник «Новости науки и техники». Серия «Медицина. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология». 2001;3:51

36. Кокаев И.С., Слепушкин В.Д. Использование окситоцина при обезболивании у нейрохирургических больных. В книге «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и анестезиологии-реаниматологии». Владикавказ. 2002:82-83

37. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Мустафин Т.А. Адаптационная анестезиология и реаниматология. Донецк. 2020. 398 с.

38. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник. М.: МЕДпресс, 1999: 232 с.

39. Королева К.С., Шахирзянова А.В. Участие рецепторов окситоцина в регуляции ноцицептивной сигнализации в нейронах тройничного ганглия крысы. Российский журнал боли. 2018; 2(56): 9-10

40. Корячкин В.А., Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. Оценка анальгетического эффекта дексаметазона при блокаде внутреннего подкожного нерва (пилотный проект). Материалы конф.: «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». Санкт-Петербург, 2018. 82-83

41. Корячкин В.А., Лавренчук А.В., Разумейко В.В. Анальгетический эффект дексаметазона при блокаде плечевого сплетения. В книге : Сборник тезисов 15 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. М, 2016: 524-626

42. Кузин М.И., Карелин А.А., Короткина Р.Н., Бабкина Н.В. и др. Изучение в эксперименте гепатопротекторного действия транскраниальной чрескожной электростимуляции и синтетического аналога лей-энкефалина даларгина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1988. 9. 266-268
43. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания. Боль. Суставы. Позвоночник. 2011. 5. 60-65
44. Кушлинский Н.Е., Сидоркин В.А., Бассалык Л.С., Павлова З.В. Участие бета-эндорфина в механизме болевого синдрома и эффективность перидуральной анальгезии морфином у онкологических больных. Тезисы докладов 1 Всесоюзной конференции «Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии». Томск. 1985. 89-90
45. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Ситников А.В., Гребенчиков О.А. Перспективы использования ненаркотических анальгетиков в современных методах общей анестезии. Анестезиология и реаниматология. 1994. 5. 17-21
46. Лихванцев В.В., Ситников В.В., Субботин В.В., Виноградов В.Л. и др. Роль некоторых современных препаратов для анестезии и интраоперационной защиты пациента. II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 1995. 41
47. Лихванцев В.В. Основные направления применения малых регуляторных пептидов в анестезиологии. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991. 28-30
48. Ляхин Р.Е., Гемуа А.С. Оценка локального токсического воздействия бупивакаина на седалищный нерв и мышечную ткань у крыс (пилотное исследование). Тезисы XVII съезда ФАР. 2018. 116-117
49. Макаренко А.Н. Фармакологическая коррекция резистентности организма в условиях наркоза и передозировки общих анестетиков с

- помощью нейропептидов, выделенных из ряда структур головного мозга. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.26-27
50. Малышев Ю.П., Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Долмова К.А. Некоторые аспекты использования даларгина в анестезиологии. Вестник интенсивной терапии. 2013. 30-31
51. Малышев Ю.П., Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Долмова К.А. Использование даларгина в анестезиологии. Вестник интенсивной терапии. 2012; 5:91-94
52. Малышев Ю.П., Долмова К.А. Зависимость гемодинамики от использования даларгина в условиях разных видов анестезии при абдоминальных операциях у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Материалы Пленума правления ФАР. Геленджик, 2011: 98-99
53. Молчанов И.В., Жильцов М.Г., Ротинский Д.Ю. Магния сульфат в анестезиологии и интенсивной терапии. Часть 1. Применение магния сульфата в анестезиологии. Клиническая анестезиология и реаниматология. 2008. 2. 24-34
54. Мороз В.В., Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Субботин В.В. Мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов во время анестезии с использованием даларгина. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.34-36
55. Никифоров М.И., Городник А.Г. Влияние ионов магния на биоэлектрическую активность головного мозга на фоне арминовой интоксикации. Фармакология и токсикология. 1969; 32(5): 519-521

56. Овечкин А.М., Политов М.Е. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. 12(3). 3-11
57. Овечкин А.М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. 1. 32-40
58. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019.4. 9-33
59. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В. и др. Антиноцицептивная система. Медицинский вестник Юга России. 2014. 5. 36-46
60. Патрикеев С.А., Обухов Н.Г. Даларгин-компонент анестезиологического пособия при гинекологических операциях. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. М., 1988. 620
61. Плещицер Ф.Я. Биологическая роль магния. Успехи современной биологии. 1955; 40(1): 52-67
62. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И. и др. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В кн.: Анестезиология и реаниматология. Клинические рекомендации (под ред. И.Б. Заболотских, Е.М. Шифмана). Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.
63. Правдивцев В.А., Козлов С.Б., Ефременков С.В., Нарезкина Л.П. и др. Физиология боли и обезболивающей системы организма. Вестник Смоленской медицинской академии. 2003. 4. 87-97
64. Пузин М.Н., Кушлинский Н.Е., Руманов М.И., Селезнев А.Н. Роль биологически активных веществ в реализации болевого синдрома (обзор). Ж. невропатологии и психиатрии. 1989.11. 129-135

65. Пшихачева Р.Х., Слепушкин В.Д., Темпатова М.М. Первый опыт использования окситоцина в эпидуральной анестезии. Тезисы докладов 1 съезда анестезиологов-реаниматологов Юга России. Ростов-на-Дону. 2001: 43
66. Селье Г. Некоторые аспекты учения о стрессе. Природа. 1970. 1. 34-45
67. Ситников А.В., Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Субботин В.В. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина даларгин потенцирует и пролонгирует аналгетический эффект фентанила во время общей анестезии. Тезисы конференции «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.46
68. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К. Механизмы нарушений водно-электролитного обмена и их коррекция при неотложных состояниях. Издательство Томского университета. Томск, 1986:175 с.
69. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство Томского университета. Томск, 1988: 144 с
70. Слепушкин В.Д., Васильев С.В., Шестера А.Н., Гулик В.Ф. и др. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии. В кн.: « Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.
71. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.- 200 с.
72. Слепушкин В.Д., Васильев С.В., Шестера А.Н., Гулик В.Ф. и др. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии. Тезисы конференции «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.66

73. Слепушкин В.Д. Теоретические и клинические аспекты использования энкефалинов в реаниматологии и анестезиологии. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.55-56
74. Слепушкин В.Д., Хуцишвили М.Г. Использование АТФ в качестве анальгетика при проведении обезболивания в анестезиологии. «Актуальные вопросы комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины» Сборник трудов. Саранск.2001. 101
75. Слепушкин В.Д., Горохов С.В., Хуцишвили М.Н. Использование АТФ в качестве компонента атаральгезии у детей. В кн.: « Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивная терапия». М.,2001. 192
76. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство Томского университета. Томск. 1988.143 с.
77. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В., Плиева А.Б. Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения. Известия Самарского научного центра РАН.2014.5(4).1418-1421
78. Слепушкин В.Д., Гасиев З.Т., Цориев Г.В., Кривошеин В.В. Транскраниальная электростимуляция. Уровень нейропептидов и обезболивание у пациентов в послеоперационном периоде. Университетская клиника. 2019. Приложение. 377
79. Слепушкин В.Д. Дисбаланс электролитов и его патогенетические механизмы при травмах. Ортопедия, травматология. 1978; 9: 82-87
80. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. Издательство «Наука». М., 1983: 271 с
81. Созиева А.К., Слепушкин В.Д. Факторы, влияющие на активность ноцицептивной системы у больных в послеоперационном периоде. Вестник интенсивной терапии. 2014; Приложение к №5: 56

82. Терещенко В.Г. Патофизиологическая роль окситоцина в механизмах перцепции боли: от исследований на животных к клинической практике. *Российский журнал боли*.2020; 18(5): 11
83. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Калоева С.К. Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций. Патент РФ на изобретение № 2985490 от 18 апреля 2019 года
84. Чазов Е.И. Некоторые аспекты действия нейропептидов. *Бюллетень ВКНЦ*.1981.2. 3-7
85. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Титов М.И., Бакалкин Г.Я., Вартамян Г.А. Проблемы синтеза и изучения нейропептидов. *Вестник АМН СССР*. 1980.7.48-54
86. Чурюканов М.В., Шевцова Г.Г., Загорулько О.И. Послеоперационный болевой синдром: современные представления и пути решения проблемы. *Российский журнал боли*. 2018. 1. 78-85
87. Шмаков А.Н., Марамыгин В.С., Селиванов Н.Л. и др. Методика оценки эффективности послеоперационного обезболивания. *Российский журнал боли*. 2019; 18(2): 24-28 doi:10.25731/RASP. 2019.02.17
88. Яснев Д.С., Забусов А.В., Ларионов С.В., Любошевский П.А. и др. Оптимизация анестезиологического обеспечения при операциях на стопе. *Общая реаниматология*. 2006. 2. 48-53
89. Яцук И.В. Совершенствование стресс-протективного эффекта премедикации при челюстно-лицевых оперативных вмешательствах. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2020; 24 с.
90. Ahmed H.B., Nasr M.A., Mahmoud A.K., Dina N.A. et al. The impact of intravenous dexamethasone on the efficacy and duration of analgesia of paravertebral block in cancer surgery: a randomized controlled trial. *J. Pain Res*. 2019.12.61-67 doi: 10.2147/JPR.S181788

91. Alfven G. Plasma oxytocin in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(5): 513-517
92. Aytuluk H., Gultekin A., Saracoglu K.T. Comparison of intra-articular bupivacaine-dexmedetomidin and bupivacaine-magnesium for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery: a randomized controlled clinical trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2019. V.36. Suppl.57.73
93. Bahr M., Williams B.A. Tsmolol, Antinociception, and its Potential Opioid-Sparing Role in Routine Anesthesia Care. *Regional Anesthesia and Pain Med.* 2018. 8. 815-818
94. Bailong Hu, Haiyn Zhou, Xiaohua Zou. The effect of a combination of lidocaine and magnesium sulphate on postoperative pain. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2021; 38: 91-100 DOI:10.1097/EJA 0000000000001308
95. Bostwick J.M. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. *Mayo Clin. Proc.* 2012.87.172-176
96. Buvanendran A., Kroin J. Useful adjuvant for postoperative pain management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21: 31-49
97. Carson D.S. Oxytocin levels in blood, cerebrospinal fluid are linked, study finds. *Science Daily.* 2014; 4: 136-139
98. Chin R.J. Corticosteroids. In: Chernov B, ed. *The Pharmacologic approach to the critically ill patient.* Baltimor: Williams and Wilkins; 1988: 559-583
99. Charvin M., Longeras F., Jouve P., Cherprent A.-L. et al. Effects of adding a combined femoral and sciatic nerve block with levobupivacaine and clonidine to general anaesthesia in femoropopliteal bypass surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2020.9/ 787-795 doi: 10.1097./EJA. 0000000000001263
100. Chan, Timmy Chi Wing; Cheung, Chi Wai; Wong, Stanley Sau Ching; Chung, Artur Yu Fai et al. Preoperative dexamethasone for pain relief after total knee arthroplasty. *EJA.* 2020; 37(12): 1157-1167 doi: 10.1097/EJA.0000000000001372

101. De Oliveira G.S., Castro A.L.J., Nader A., Kendall V.C. et al. Perineural dexamethasone to improve postoperative analgesia with peripheral nerve blocks^ a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res Treat.* 2014;6:179029
102. Divya K. Theories of Pain. *Pain a. Relief.* 2020; 9(4); 353-357
103. Edry R., Sessler D.I. Preliminary intraoperative validation of the NOL (Nociception Level) index, a non-invasive nociception monitor. *Anesthesiol.* 2016; 125: 193-203
104. Elhersy H.E., Metyas M.Ch., Elfeky H. A. Intraoperative magnesium sulphate decreases agitation and pain in patients undergoing functional endoscopic surgery: A randomized double-blind study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. 10. 658-664
105. Elsharnouby N.M., Elsharnouby M.M. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2006.6. 727-731
106. Eric S., Edvard R.M. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(5); 345-352 doi:<https://doi.org/10.4097/kia.d.00217>
107. Fuchs-Buder T., Czarnetzki C., Tassonyi E. Peri-operative administration of magnesium and its neuromuscular consequences. *EJA.*2021; 38(4): 333-334 doi: 10.1097/EJA.0000000000001381
108. Fukuda K., Tukunaga A., Suzuki N., Sakurai N/ et al. Sedative and hypnogenic effects of intravenously administered ATP in humans. *Abstr.10 World Congress Anaesth. Netherlands.* 1992. 370
109. Fukunaga A., Tukunaga B., Kikuta Y. Adenosin potentiates the sedative effects of midazolam without respiratory depression in rabbit. *Abstr.10 World Congress Anaesth. Netherlands.* 1992. 223
110. Goadsby P., Lance I. Physiopathologie de la migraine. *Revne du Praticien.* 1990. 5. 389-393

111. Grant M.C., Quanes J.P., Joshi L. Perioperative Esmolol and Opioids: Is More Really Less? *Regional Anesthesia and Pain Med.* 2018. 8. 813-814
112. Grinevich V., Charlet A. Oxitocin: pain relief in skin. *Pain.* 2017; 11: 2061-2063 doi: 10.1097/j.pain. 0000000000001006
- Germano F., Micuci A., Campos A., Guimaraes L. et al. Effect of magnesium sulphate after reversal of rocuronium-induced moderate neuromuscular blockade with sugammadex. *Eur. J. Anesth. Abstract.* 2019. 36. Suppl.57. 269-270
113. Han J., Jeon Y., Ryu J., Koo C. et al. Effects of magnesium on the dose of rocuronium for deep neuromuscular blockade. *EJA.* 2021;38(4):432-437 doi:10.1097/EJA.0000000000001329
114. Helander E.V., Menard B.I., Harmon C.M., Homra B.K. et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain consideration. *Curr Pain Headache Rep.* 2017.21.3.
115. Herman J., Urits I., Urman R. D., Kaye A.D et al. Combination of perineural dexamethasone and dexmedetomidine prolong analgesic duration of a supraclavicular block in a patient with complex regional pain syndrome. *J Clin Anesth.* 2020; 65: 153-173 doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109873
116. Hong-Beom Bae. Dexmedetomidin: an attractive adjunct to anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2017.70(4). 375-376 doi: 10.4097/kjae.2017.70.4.375
117. Hu, Bailong; Zhou, Haiyan; Zou, Xiaohua. The effect of a combination of lidocain and magnesium sulphate on postoperative pain. *EJA.* 2020; 38; 91-100 doi 10.1097/0000000000001308
118. Jae Hang Shim. Multimodal analgesia or balanced analgesia: the better choice? *Korean J Anesthesiol.* 2020; 73(5):361-362. doi:10.4097/kia 20505
119. Jamal N., Korman J., Musing M., Malavade A. et al. Effects of pre-operative recreational smoked cannabis use on opioid consumption following inflammatory bowel disease surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2019;9:705-706 doi: 10.1097/EJA.0000000000001044

120. Juif P.E., Breton J.D., Rajalu M., Charlet A. et al. Long-lasting spinal oxytocin analgesia is ensured by the stimulation of allopregnanolone-like neurosteroid synthesis which potentiates GABA_A receptor-mediated synaptic inhibition. *J. Neurosci.* 2013; 33: 1667-1626
121. Jildenstol P. Monitoring the Nociception Level Intraoperatively – An Initial Experience. *J Anest and Inten Care Med.* 2018; 7(2): 555-709
122. Kang R.A., Jeong J.S., Yoo J.C., Gwak M.S. et al. Improvement in postoperative pain control by combined use of intravenous dexamethasone with intravenous dexmedetomidin after interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery. A randomized controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2019. 5. 360-368. doi: 10.1097/EJA.0000000000000977
123. Khelemsky Y., Goldberg A.T., Hurd Y.I., Winkel G. et al. Perioperative Patients Beliefs Regarding Potential Effectiveness of Marijuana (Cannabinoids) for Treatment of Pain: A Prospective Population Survey. *Regional Anesthesia and Pain Med.* 2017.5. 652-659 doi:10.1097/AAP.0000000000000654
124. Kituta Y., Okado K., Fukunaga A. Hemodynamic stability during ATP and midazolam – N₂O balanced anesthesia in surgical patients. *Abstr.10 World Congress Anaesth. Netherlands.* 1992. 397
125. Knight J.D., Schott N.J., Kentor M.L., Williams B.A. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015. 28. 598-604
126. Kourek V.V., Vasylytseva A.P., Nelipovich O.N. The Usage of the ATP for the Correction of the Hemodynamic Regimen of Hemodynamic in the Children with Peritonitis. *Abstr. 9th European Congr. Anaesthesiol. Jerusalem. Israel.* 1994. 86
127. Klarnjanawanichkul O., Sutthibenchakul R., Nimmaanrat S., Oofuvong M. et al. The Analgesic Efficacy of Dexamethasone added to Levobupivacaine in Ultrasound-guided Transversus Abdominal Plane Block for Total Abdominal

- Hysterectomy with Bilateral Salpingo-oophorectomy. *Eur. J Anesthesiol.* 2019. 36. Suppl.57. 71
128. Kumar R., Gauton M., Prasson P. Comparison of the peripheral antinociceptive effect of somatostatin with bupivacaine and morphine in the rodent postoperative pain model. *Eur.J Anesthesiol.*2018.12. 955-965 doi: 10.1097/EJA.0000000000000825
129. Lavandhomme P. Opioid-free anaesthesia pro damned if you don't use opioid during surgery. *Eur. J. Anaesth.* 2019. 4. 247-249 doi: 10.1097/EJA.0000000000000966
130. Lavandhomme P., Nhienpont E. Intraoperative nociception monitoring and postoperative recovery after knee arthroplasty. IASP.Boston,USA, September 2018
131. Lee M.C., Pioner V., Wiech K., Bin gel U. et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain.*2013.1. 124-134
132. LirkP., Rathmell J.P. Opioid-free anaesthesia. Con it is too early to adopt opioid-free anaesthesia today. *Eur.J. Anaesthesiol.* 2019.4. 250-254 doi: 10.1097/ EJA. 0000000000000965
133. Lockwood N., Misra L. Efficacy of Perioperative Intravenous Lidocaine for Multimodal Analgesia. *Ohen J Anesthesiol.* 2020; 10(9): 1-9 DOI: 10.4236/ojanes.2020.109027
134. Ludington-Hoe S.M., Hosseini R.B. Skin-to-skin contact analgesia for preterm infant heel stick. *AACN Clin. Issues.* 2005; 16:373-387
135. Ma Z.Gu. ,Zhang W., Ren B. The effect of cannabioiod receptor 2 agonist JW15 on the heperalgesia induced by remifentanyl. *EJA.*2012; 291. Suppl.501: 195
136. Mendonca F. T., Pellizzaro D., Grossi B.J., Calvano L.A. et al. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate

on perioperative pain after mastectomy. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2020. 3. 224-234
doi:10.1097/ EJA.0000000000001153

137. Movafegh A., Razazian M., Hajjmaohamadi., Meysamie A.
Dexamethasone added to lidocain prolongs axillary brachial plexus blockade.
Anesth. Analg. 2006; 102: 263-267

138. Montupil J., Vincent J.L. Magnesium in critical care and anesthesiology.
Rev Med Brux. 2012; 33(5): 466-474

139. Murphy J.D., Paskaradevan J., Eisler L.L., Quanes J.P. et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East. J Anaesthesiol.* 2013. 22. 11-20

140. Ng. R.T., Yap J.L.L., Izhan I.N., Teoh W.Y., Kwok P.E. et al. The effect of intravenous magnesium on postoperative morphine consumption in noncardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2020. 3. 212-223. Doi: 10. 1097/ EJA. 0000000000001164

141. Nersesyanyan E., Demirkhanyan L., Cabezas-Bratesco D., Oakes V. et al. Oxytocin Modulates Nociception as an Agonist of Pain-Sensing TRPV1. *Cell Rep.* 2017; 21(6): 1681-1691 doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.063

142. Nishita L., Lopa M. Efficacy of Perioperative Intravenous Lidocain for Multimodal Analgesia. *Open J Anesthesiol.* 2020; 10(9): 10-12 DOI: 10.4236/ojanes.2020.109027

143. Paloyelis Y., Krahe C., Malterzos S., Williams S.C. et al. The Analgesic Effect of Oxytocin in Humans: A Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Study Using Laser-Evoked Potentials. *J.Neuroendocrinol.* 2016; 28(4): 1111 doi: 10.1111/jne.12347

144. Pfeifer A.-C., Ditzen B., Neubauer E., Schiltenswolf M. Wirkung von Oxytocin auf das menschliche Schmerzerleben. *Der Schmerz.* 2016; 30: 457-469 DOI:10.1007/s00482-016-0164-z

145. Poisbeau P., Grinevich V., Charlet A. Oxytocin Signaling in Pain: Cellular, Circuit, System, and Behavioral Levels. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018; 35: 193-211 doi: 10.1007/7854_2017_14
146. Rash J.A., Campbell T.S. The effect of intranasal oxytocin administration on acute cold pressor pain: a placebo-controlled, double-blind, within-participants crossover investigation. *Psychosom Med.* 2014; 76(6): 422-429
147. Rash J.A., Aquirre-Camacho A., Campbell T.S. Oxytocin and pain: a systematic review and synthesis of findings/ *Clin J Pain.* 2014; 30(5)^ 453-462 doi: 10.1097/AJP.0b013e31829f57df
148. Raval N. Current issues in postoperative pain management. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016. 3/ 160-171 doi: 10.1097/EJA.0000000000000366
149. Rude R.K., Singer F.R. Magnesium deficiency and excess. *Ann. Res. Med.* 1981; 32: 245-259
150. Santoshilaxmi C.D., Srinivas Kalhandki/ Compression Of efficacy of magnesium sulphate and dexamethasone as adjuvants to ropivacain in ultrasound guided Suprainguinal fascia iliaca block administered before regional Anesthesia for patients undergoing proximal femur fracture surgeries. *Intern. J. Med. Anesth.* 2020; 3:146 DOI:10.33545/26643766.2020.v3.i3b.146
151. Segerdahl M., Ekblom A., Sandelin K. Perioperative adenosine infusion reduce the requirements for isoflurane and postoperative analgesics. *Anesth. Analg.* 1995. 80. 1145-1149
152. Schnabel A., Sylvia U., Weibel R.S. et al. Efficacy and safety of dexmedetomidin in peripheral nerve blocks: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur.J Anesthesiol.* 2018. 10/ 745-758 doi: 10.1097./EJA.0000000000000870
153. Shen S., Gao Z., Liu J. The efficacy and safety of methylprednisolone for pain control after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* 2018. 57. 91-100. Doi: 10.1016/ijsu.2018.07.009. Epub 2018 Aug 16

154. Simin A., Anahita P., Sedigheh A. Effects of adding dexmedetomidin to local infiltration of bupivacain on postoperative pain in pediatric herniorrhaphy: a randomized clinical trial. *Korean J Anesthesiol.* 2020; 73(3): 212-218 doi: 10.4097/kja.19111
155. Srinivasa N.R., Daniel B.C., Milton C., Nanna B.F. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN.* 2020.00.1-7.
156. Steinlechner B., Dworschak M., Birkenberg B. et al. Magnesium moderately decreases remifentanil dosage required for pain management after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2006.4. 444-449
157. Sukevaga S., Higuchi H., Induc M. Locally Injected Dexmedetomidin inhibits Carrageenin-Induced Inflammatory Responses in the Injected Region. *Anesthesia and Analgesia.* 2014. 118(2). 473-480
158. Takagi H., Harima A. Analgesic effects of l-threo-3,4-dihydroxyphenilserine (L-DOPS) in patients with chronic pain. *Eur. Neuropharmacology.* 1996. 1. 43-47
159. Tong G.M., Rude R.K. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005; 20(1); 3-17
160. Williams B., Hough K., Tsui B., Gold M., Gebhart G. Neurotoxicity of adjuvants in perineural anaesthesia and analgesia in comparison with ropivacain. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2011; 36(3): 225-230
161. WooJ.H., YounJ., DongC., ChoS. Dose-dependency of dexamethasone on the analgesic effect of interscalene block for arthroscopic shoulder surgery using ropivacain 0,5%: A randomized controlled trial *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015.9. 650-655 doi: 10.1097/EJA. 0000000000000213
162. Yeyckemans F. Opioid-free anaesthesia. Still a debate? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2019. 4. 245-246 doi: 10.1097./EJA. 0000000000000964

163. Yoshinori T., Tsuneo T., Shunsuke J., Izava O. et al. Analgesic effects of calcitonin on radicular pain in mail rats. *J Pain Res.* 2019. 12. 223-230 doi: 10.2147/JPR.S 185233
164. Yukako Tsutsui, Katsuhisa Sunada. Adding Dexmedetomidine to Articain Increase the Latency of Thermal Antinociception in Rats. *Anesth Prog.* 2020\$67(2): 72-78 doi: 10.2344/anpr-66-04-06

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ТВА – тотальная внутривенная анестезия

АД – артериальное давление

БИС – биспектральный монитор для оценки глубины анестезии пациента

МЕ – миллиединица активности окситоцина

NOL – nociception level technology – технология оценки глубины ноцицептивной защиты пациента