

УДК: 616-008.63

Осканова М.Ю., Колесников А.Н.

Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, г. Назрань
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» ДНР,
г.Донецк

СТРАТЕГИЯ АНАЛГОСЕДАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ

Реферат. Известно, что хирургическое вмешательство вызывает воспалительную реакцию [18], величина которой зависит от типа операции и степени повреждения ткани [19]. Эта послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что, в свою очередь, предрасполагает пациентов к послеоперационным инфекциям и сепсису [20]. Кроме того, иммуносупрессия также вызывается различными препаратами, применяемыми во время анестезии [21,22]. Основной проблемой, выявленной нами, является то, что оценка влияния препаратов в ОИТ начинается, как бы «с чистого листа», без учета уже имеющихся изменений в соматическом, иммунном и гормональном состояниях, связанных, как с самим фактом травмы, так и с фактом оперативного вмешательства и уже имеющимся влиянии препаратов для общей анестезии на пациентов с политравмой.

Целью исследования было разработать стратегию аналгоседации в ОИТ.

Исследовали уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, уровни кортикотропного гормона, кортизола, β -эндорфина у пациентов с политравмой. На основании полученных данных оценивали реакцию иммунной и стресс-систем и осуществляли подбор препаратов для аналгоседации.

Было выявлено, что пациентам с иммуносупрессией нежелательно назначение наркотических анальгетиков. В данном случае предпочтительно использование адьювантов. Подбор препаратов для аналгоседации должен выполняться строго индивидуально, должен учитывать способности организма противостоять стрессу, а также необходимо принимать во внимание взаимодействие всех принимаемых препаратов.

Ключевые слова: аналгоседация, анальгезия, наркотические анальгетики, адьюванты, пропофол, дексмететомидин, кетамин.

ВВЕДЕНИЕ

С проблемой адекватного обезболивания и седации пациента ежедневно сталкиваются анестезиологи во всем мире. Однако, не смотря на то, что существует огромное количество препаратов для обезболивания, не всё так просто.

Известно, что хирургическое вмешательство вызывает воспалительную реакцию [17], величина которой зависит от типа операции и степени повреждения ткани [9]. Эта послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что, в свою очередь, предрасполагает пациентов к послеоперационным инфекциям и сепсису [2]. Кроме того, иммуносупрессия также вызывается различными препаратами, применяемыми во время анестезии [10,11]. Влияние анестетиков на воспалительные цитокиновые профили

ранее было определено в основном у хирургических пациентов или пациентов с критическими заболеваниями, когда иммунологический статус неизбежно был изменен из-за хирургического вмешательства, совместного лечения и / или основного заболевания [8,15,18]. Всё это необходимо учитывать при выборе препаратов для анестезии и седации, поскольку все они сложно взаимодействуют друг с другом и способны вызывать не только положительный, но и отрицательный эффект.

Дополнительной проблемой является еще и обезболивание. Однако, эта проблема далека от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния. В результате, термин аналгоседация,

на каком-то этапе утратил свое первоначальное значение в виде варианта мультимодальной анестезии. И врачи (и, к сожалению, многие исследователи) оценивают либо седацию (на фоне базовой анальгезии), либо только анальгетики (без учета компонентов седации).

Также, проблемой, выявленной нами, является то, что оценка влияния препаратов в ОИТ начинается, как бы «с чистого листа», без учета уже имеющихся изменений в соматическом, иммунном и гормональном состояниях, связанных, как с самим фактом травмы, так и с фактом оперативного вмешательства и уже имеющимся влиянии препаратов для общей анестезии на пациентов с политравмой.

Thiruvengkatarajan et al. провели опрос, в котором определили эффективность применения адьювантов в послеоперационном обезболивании пациентов [20]. Исследовались анальгетические эффекты кетамина, лидокаина, магния и альфа-2-агонистов. В лечении послеоперационной боли хорошо зарекомендовал себя кетамин, обладающий как собственным анальгетическим эффектом, так и выраженным опиоидсберегающим действием [4,12]. Перспективным в лечении послеоперационной боли является применение в/в лидокаина. Лидокаин внутривенно оказывает опиоидсберегающее действие и снижает интенсивность боли вместе с уменьшением побочных эффектов опиоидов (тошнота, рвота и илеус) [14,21]. Особенно эффективно применение лидокаина в периоперационном периоде в абдоминальной хирургии [19]. Авторы исследования сообщают, что, не смотря на явные преимущества, применения лидокаина, его применение ограничено нехваткой опыта, однако является перспективным и требует внедрения в повседневную практику. Ещё одним перспективным, но редко применяемым адьювантом для лечения послеоперационной боли является магний. Он улучшает анальгезию и обладает опиоидсберегающим эффектом при использовании в качестве дополнения к опиоидам [1,5,6,7,13]. В литературе не выявлено серьезных побочных эффектов, в

в которых изучалась роль магния в качестве интраоперационного дополнения, что требует дополнительного исследования.

Системные альфа-2-агонисты редко использовались для лечения послеоперационной боли, причем побочные эффекты были основным сдерживающим фактором при использовании клонидина. Есть некоторые свидетельства того, что их периоперационное использование может улучшить анальгезию, уменьшить потребление опиоидов и уменьшить тошноту, не влияя на время выздоровления [3,16]. В данном исследовании говорится о нечастом применении данной группы препаратов, однако, на практике это не совсем так. Хотя клонидин и не получил широкого применения в качестве адьюванта для послеоперационного обезболивания, перспективным является применение дексмететомидина, всё чаще применяемый в повседневной практике.

Таким образом, целью исследования было определить исходный статуса пациентов с политравмой для разработки превентивной стратегии анальгоседации в ОИТ, что выполняется впервые.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть исследования согласно дизайну включала 4 этапа. Многоцентровое исследование проводилось с 2007 по 2019 гг. у 679 пациентов. Обследовались пациенты с сочетанной травмой (сочетанная травма грудной или брюшной полости, конечностей) или с множественными травмами конечностей, находящиеся на ИВЛ (табл.1).

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 6.0. Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили следующим образом: сначала проверяли соответствие ряда данных выборки нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального закона распределения для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и метод Шеффе. В случае распределения, отличного от нормально-

Клиническая характеристика пациентов

Этапы	Количество	возраст	APACHE II	Пол		Гиповолеми-ческий шок		Вид травмы			Методы		
				Ж	м	2 ст	3 ст	Торакальная травма и повреждения конечностей	Абдоминальная травма и повреждения конечностей	Множественные повреждения конечностей			
I Этап Группа сравнения	111	48,2±4,6	24,4±2,8	33	78	86	25	0	2	31	60	Клинико-статистические Диагностика осложнений (ОРДС, ВАП)	
II Этап	78	52,2±3,5	SOFA 7,8±2,5	30	48	40	38	15		31	32	Иммунологические Биохимические + кортикотропный гормон (КРГ), β-эндорфин, белок S-100B, CNTF	
III Этап	116	34,4±2,1	26,4±2,3	33	83	91	25	2	2	3	3	61	BIS Мелатонин, серотонин
IV.1 Этап	58	42 ±5,6	28 ±2,3	19	39	38	20	21		14	21	Интегральный анализ ЭЭГ kfc1 (δ+θ+β1)/(α+β2)	
IV.2 Этап	316	37,4±4,0	28,5±3,3	75	241	238	78	46		128	144	+ инвазивный и неинвазивный методы определения кислородного баланса	
Всего	679	42,8±3,9	26,8±2,7	190 (28%)	489 (72%)	493 (72,6%)	186 (27,4%)	124 (18,3%)		237 (34,9%)	318 (46,8%)		

использовали критерий Крускала-Уоллеса (кКУ) и критерий Данна (кД) для множественных сравнений. Для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента без предположения о дисперсиях и непараметрический критерий Вилкоксона. Анализ проводили с использованием программы MedStat, лицензионный паспорт на серийный номер MS 000020. Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах: MedStat v. 4и Microsoft Office. Характер распределения цифровых данных

(по закону нормального распределения или по закону распределения, который отличается от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и теста Шапиро-Уилка. Использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона (W-W), а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона (T-W). Множественные сравнения, когда количество совокупностей для сравнения

было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна. Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции. Для оценки влияния определенных факторов (характера лечения, изменений ЭЭГ-параметров) на развитие клинических событий – смерти, когнитивных нарушений, церебральной недостаточности, регрессии неврологического дефицита были использованы расчеты отношения рисков и шансов развития события, абсолютного и относительного риска развития события в пределах 95% доверительного интервала. Статистически значимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5% ($p < 0,05$).

При оценке эффективности применения стратегии процедурной седации рассчитывали: уменьшение (разницу) абсолютных рисков (УАР), относительный риск (ОР), шансы и отношение шансов (ОШ). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе проведенных исследований I и II этапов были выявлены биоритмологические особенности (см. рис. 1) и разработана концепция аналгоседации, учитывающая исходные нарушения в иммунном, гормональном и соматическом статусе пациентов с политравмами при переводе из операционной в отделение интенсивной терапии (рис. 2).

На III этапе было впервые выявлено, что разобщение ритмов ЭЭГ, следует считать единым признаком восстановления уровня сознания после седации любым препаратом. Выявлены особенности, описывающие механизм влияния препаратов для седации на электроэнцефалографические волны и связь с внутримозговым кровотоком. Впервые эксперименталь-

но и клинически доказана корреляция BIS-индекса и ЭЭГ, ТКДГ показателей.

Тиопентал натрия – влияет на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня неспецифической регуляции; пропофол – на уровень подкорковых – диэнцефальных, таламических систем; мидазолам – на уровне ретикулярной формации ствола мозга и дексмететомидин – активизирует структуры, продуцирующие ритмы δ -, θ -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, а именно: ретикулярной формации верхнестволового уровня, диэнцефальных систем, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев. Проявление эффекта препарата снижает уровень сочетанности височных, центральных отделов коры, что отражает падение напряженности в системах диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня неспецифической регуляции под влиянием дексмететомидина.

BIS-индекс при использовании тиопентал натрия отражает особенности интракраниального кровотока (минимальный уровень кровенаполнения в КБ и ВББ и, соответственно, вазоспазм, в каротидном бассейне); при использовании пропофола – не позволяет определить, влияние на ауторегуляцию кровотока; при использовании мидазолама – снижается систолическая скорость кровотока и признаки циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и прежде всего в вертебробазиллярном бассейнах); при использовании дексмететомидина – проявлялся кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне с умеренным замедлением кровенаполнения в вертебробазиллярном бассейне.

На IV этапе исследования одной из целей было проведение сравнительного анализа влияния различных препаратов, при их длительном применении, на глубину седации и кислородного обмена у пациентов с сочетанной и множественной травмой, находящихся на продленной ИВЛ. Изучались наиболее известные и часто употребляемые для целей седации



Рис.1

Биоритмологические особенности пациентов с политравмой

препараты – тиопентал натрия, пропофол, мидазолам и дексмедетомидин.

В начале исследования необходимо было определить путем титрования дозы базовых препаратов для программной седации, необходимых для достижения пункта 5 шкалы глубины седации по Ramsay, поскольку в литературе подобных исследований не найдено. Дозы препаратов: тиопентал натрия, мидазолама, пропофола, дексмедетомидина, которые выяснили путем проведения титрования, укладывались в максимально допустимые суточные дозы согласно Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система).

При проведении титрования доз препаратов для программной седации обнаружена нелинейная зависимость между дозой и уровнем глубины сознания как по субъективным данным (шкала Ramsay), так и по объективным данным – BIS-мониторированию.

Резюмируя данные, полученные в результате оценки влияния препаратов для седации в ОРИТ у пациентов, находящихся на ИВЛ вследствие политравмы, можно говорить о следующем:

1. Режим регулируемой инфузии препаратов для седации с уменьшением дозировки как в зависимости от времени суток, так и от длительности применения в сторону уменьшения соответствует хронофизиологическим особенностям организма и позволяет избежать нарушений синтеза эндогенного мелатонина.
2. Как следствие – позволяет избежать избыточной седации и связанной с ней нарушений в доставке, потреблении и экстракции кислорода, как периферическими, так и мозговой тканями.
3. Данная закономерность касается тиопентала натрия, пропофола и мидазолама, но не дексмедетомидина.
4. В ранге препаратов для седации в ОИТ их можно расположить в следующей последовательности: пропофол, мидазо-

лам /тиопентал натрия, дексмететомидин.

Одной из важных задач проводимого исследования было выяснение влияния режимов дозирования и типа препарата для седации на развитие осложнений у пациентов на ИВЛ. Такими осложнениями будут являться прежде всего развитие ОРДС (в течение первых 3-х суток исследования) и ВАП (начиная с 4-х суток ИТ), которые будут связаны с длительностью проводимого ИВЛ и, соответственно оказывать влияние на летальность в группах исследования.

Так, при оценке показателя ИВЛ-часов и летальности в группах исследования, по сравнению с группами пациентов, у которых не внедрялся весь разработанный алгоритм аналгоседации (2007-2013 гг.) была выявлена прямая средней силы корреляционная связь ($\tau=+0,534$ при $p=0,054$) между длительностью ИВЛ и летальностью в группе, независимо от типа используемого препарата для седации. Применение разработанной стратегии аналгоседации уже само по себе позволило получить статистически значимое различие ($p<0,05$) в длительности ИВЛ (количество ИВЛ-часов) с группой

сравнения (2007-2013). Также достигнуто статистически значимое уменьшение длительности ИВЛ в подгруппах пациентов, в которых использовали регулируруемую инфузию препаратов для седации.

При анализе показателей осложнений у пациентов исследуемых групп, было выявлено, что реализация «биотравмы легких» является стабильным риском для пациентов с политравмой на ИВЛ, и частота ОРДС будет составлять в первые 72 часа ИВЛ от $3,3\pm 3,3\%$ до $20,0\pm 7,3\%$; ВАП от $26,7\pm 8,1\%$ до $47,5\pm 7,9\%$, начиная с 4-5-х суток ИВЛ. Впервые выявлено, что наибольший процент реализации «биотравмы легких»: в ОРДС отмечен при применении мидазолама (в любых режимах дозирования); в ВАП при применении тиопентала натрия (в режиме постоянной инфузии). Наименьший процент развития ВАП у пациентов на ИВЛ отмечен при применении дексмететомидина.

Применение у пациентов с политравмой пропофола в режиме регулируемой инфузии позволяет снизить в 1,3-1,4 раза длительность пребывания на койке в ОИТ, а дексмететомидина в 1,3-1,6 раза, по сравнению с другими препаратами (и режимами) для седации. Наибольший

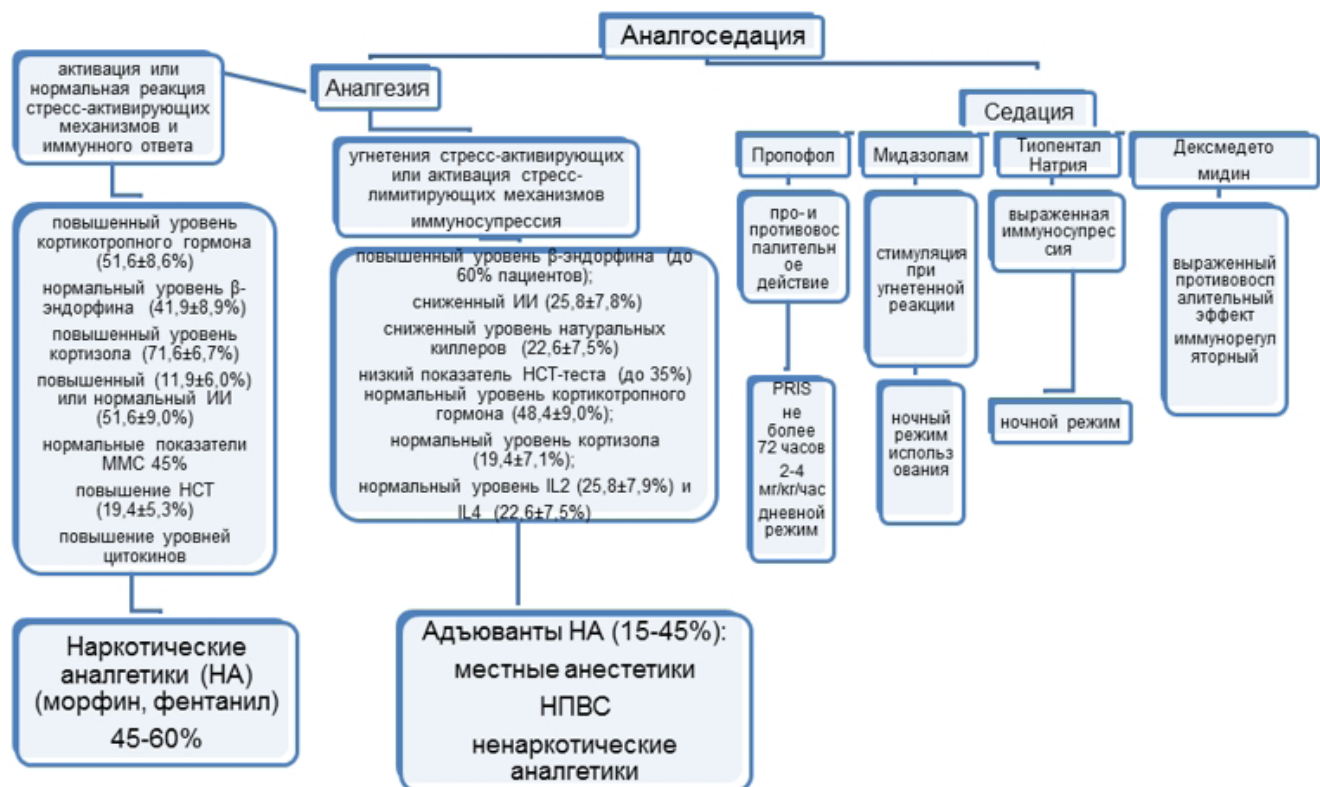


Рис.2

Аналгоседация

койко-день выявлен для группы пациентов с постоянной инфузией тиопентал натрия ($11,3 \pm 1,6$) и постоянной инфузией мидазолама ($10,4 \pm 2,0$). Наименьший в группе пациентов с седацией дексмететомидином $0,80 \pm 0,20$ мкг/кг/ч ($7,2 \pm 0,7$) и пропофолом в режиме регулируемой инфузии ($8,1 \pm 1,1$).

Реализация стратегии хронофизиологического равновесия при программной седации для пациентов на ИВЛ в ОИТ (табл. 3) позволило: уменьшить относительный риск летального исхода (УОР) при использовании мидазолама на 40%, пропофола на 25%, тиопентала натрия на 20%. Что позволило снизить отношение шансов летального исхода (ОШ) для мидазолама в 1,8 раза, для пропофола в 1,38 раза и для тиопентал натрия в 1,29 раза.

Из полученных данных видно, что препаратом выбора при необходимости осуществления длительной программы седации у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) следует на сегодняшний день считать пропофол в режиме регулируемой инфузии, который поддерживает постоянный уровень глубины седации и одновременно обеспечивает адекватное снижение потребления кислорода мозговой тканью.

С точки зрения показателей летально-

сти, реализации «биотравмы легких» и длительности ИВЛ наиболее перспективным является использование дексмететомидина. Однако ограничивающим фактором является его недостаточный седативный эффект и снижение СИ. Мидазолам и тиопентал натрия можно рассматривать как равнозначные препараты, обладающие отрицательными свойствами, обуславливающие развитие ВАП и увеличение летальности.

Выводы

Определена стратегия процедурной седации, основанная на изучении и коррекции нарушений, обусловленных травмой, нарушением хронофизиологических (циркадных) ритмов, нарушением органной и тканевой перфузии (доставки-потребления кислорода), позволившая снизить относительный риск летального исхода у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ.

При изучении эффективности применения выявлено, что показатели BIS-индекса эффективно отражают функциональное состояние ЦНС и особенности интракраниального кровотока при процедурной седации тиопенталом натрия, мидазоламом, дексмететомидином, и ограничены при седации пропофолом. По данным нейрофизиологического и гемодинамического исследований выявлено, что в сравнении с тиопенталом

Табл.2

Риск летальности для препарата при разных режимах инфузии

Группа	Абсолютный риск (абс./P±m, %, 95% ДИ)		УАР, %	ОР	УОР, %	Шанс, %		ОШ
	при режиме постоянной инфузии	при режиме регулируемой инфузии				при режиме постоян ной инфузии	при режиме регулируе мой инфузии	
Тиопентал натрия	5/12,5±5,2 95% ДИ=2,3-22,7	4/10,0±4,7 95% ДИ=0,7-19,3	-2,5	1,3	20,0	14,3	11,1	1,29
Пропофол	4/13,3±6,2 95% ДИ=1,2-25,5	3/10,0±5,5 95% ДИ=0,0-20,7	-3,3	1,3	25,0	15,4	11,1	1,38
Мидазолам	5/16,7±6,8 95% ДИ=3,3-30,0	3/10,0±5,5 95% ДИ=0,0-20,7	-6,7	1,7	40,0	20,0	11,1	1,80
Дексмететом идин	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	0,0	1,0	0,0	11,1	11,1	1,0
Всего	16/13,3±3,1 95% ДИ=7,3-19,4	12/10,0±2,7 95% ДИ=4,6-15,4	-3,3	1,3	25,0	15,4	11,1	1,38

натрия, мидазоламом и пропофолом, при седации дексмететомидином возникают наиболее оптимальные и «мягкие» изменения функционального состояния ЦНС, связанные с активацией ретикулярной формации верхнестебельного уровня, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев, с падением напряженности в системах неспецифической регуляции диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня, с кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне при умеренном замедлении кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне. Выявленной особенностью процедурной седации с использованием мидазолама и тиопентала натрия (в отличие от пропофола) в любых режимах дозирования является то, что стабильные (не отличимые от нормы) показатели BIS и SpO₂, не отражают степени тканевой и церебральной гипоксии, что является особенностью действия данных препаратов у пациентов с политравмой на ИВЛ.

Впервые показано, что показатель BIS позволяет оценивать не только электрофизиологическую активность головного мозга, а и связь изменения концентрации мелатонина (и, соответственно хронобиологических ритмов) с показателями тканевой и органной гипоксии, таким образом, что снижение BIS-индекса и динамика повышения мелатонина на фоне седации тиопенталом натрия и мидазоламом у пациентов с политравмой приводит к ухудшению показателей тканевой и органной перфузии. При этом, впервые выявлено, что на фоне проводимой седативной терапии (тиопенталом натрия, пропофолом или мидазоламом), показатель СИ не имеет корреляционной зависимости с изменением как BIS-индекса, так и с показателями тканевой и органной перфузии.

Выявлено, что при применении постоянной инфузии седативных препаратов у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ имеется взаимосвязь тканевой и органной перфузии, BIS-мониторинга с хронофизиологическими ритмам.

Для процедурной седации у пациентов с

с политравмой, находящихся на ИВЛ приоритетным является использование регулируемых режимов введения пропофола, мидазолама, тиопентала натрия, дексмететомидина. Препаратом выбора, поддерживающим необходимый уровень седации и обеспечивающим адекватное потребление кислорода мозговой тканью, следует считать пропофол в режиме регулируемой инфузии (1 сутки: 1600,9±16,3 (12.00) – 1516,3±18,2 (24.00) мкг/кг/час; со снижением к 5-м суткам до 1439,3±9,3 (12.00) – 1257,2±10,5 (24.00) мкг/кг/час). Мидазолам (1 сутки: 84,3±7,2 (12.00) – 67,4±5,2 (24.00) мкг/кг/час; со снижением к 5-м суткам до 54,8±2,2 (12.00) – 42,2±1,2 (24.00) мкг/кг/час) и тиопентал натрия (1 сутки: 604,3±24,3 (12.00) – 545,5±21,0 (24.00) мкг/кг/час; со снижением к 5-м суткам до 468,3±22,6 (12.00) – 413,3±23,5 (24.00) мкг/кг/час) определены, как приоритетные в качестве препаратов процедурной седации в ночное время, однако могут приводить к росту частоты ВАП и летальности. Перспективным, с точки зрения уменьшения риска реализации «биотравмы легких», длительности ИВЛ и летальности является дексмететомидин в дозировке 0,8±0,1 мкг/кг/час, однако в этой дозировке он обладает недостаточным седативным эффектом (Ramsay 3), а в эффективной дозировке для достижения Ramsay 5 (1,1±0,2 мкг/кг/час) способствует снижению СИ.

Литература

1. Albrecht E, Kirkham K, Liu S, et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68:79–90.
2. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care BioMed Central*. 2002;6:298–305
3. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N. Effect of perioperative systemicalpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312–22.
4. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et

- et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;24:CD008307.,
5. Chug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.,
6. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Khan JH, et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain. A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2013;119:178–90.,
7. Fabritius ML, Geisler A, Petersen PL, et al. Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:1188–208.,
8. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia.* 2001;56:4–8 ,
9. Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia.* 1999;54:733–8
10. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:376–84 ,
11. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008;22:263–77
12. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58:911–23.
13. Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, 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 Anesthesiol.* 2013;22:11–20.,
14. Rakhman E, Shmain D, White I, et al. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clin Clin Ther.* 2011;33:863–73.,
15. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009;25:551–70–ix
16. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.,
17. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:385–405
18. Sofra M, Fei PC, Fabrizi L, Marcelli ME, Claroni C, Gallucci M, et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32:6
19. Sun Y, Li T, Wang N, et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1183–94.
20. Thiruvankatarajan et al. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand. *BMC Anesthesiology* (2019) 19:188
21. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58:22–37.
- Сведения об авторах
Колесников А.Н. – д.мед.наук, профессор, зав.кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького». Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003. email: contact@dnmu.ru
Осканова М.Ю. – д.мед.н., заведующая отделением реанимации Республиканской клинической больницы Республики Ингушетия, г. Назрань. Адрес: 386101, Республика Ингушетия, г. Назрань, ул. Муталиева, д. 11. email:irkbri@mail.ru