

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-85-93>

## Контроль периоперационной боли\*

Д. АРБУХ

Университет Индианы и Университет Марион Многопрофильная клиника боли «Индиана», США

РЕЗЮМЕ

**Цель:** анализ современных сведений о фармакологических подходах к контролю периоперационной боли, в том числе у пациентов с хроническим болевым синдромом и опиоидной зависимостью.

**Результаты:** оценена ниша для применения прегабалина, габапентина, цефекоксиба и некоторых других средств предоперационного контроля боли; описана тактика подготовки к операции пациентов, находящихся на хронической опиоидной терапии, в том числе получающих бупренорфин. Рассмотрены эффективность различных медикаментозных средств, используемых с целью потенцирования анальгезии в интраоперационном периоде, и подходы к контролю послеоперационной боли. Уделено внимание возрастающей роли фармакогеномики для обеспечения индивидуального подхода к обезболиванию.

**Ключевые слова:** боль, острая боль, хроническая боль, анальгезия, опиоиды

**Для цитирования:** Арбух Д. Контроль периоперационной боли // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 85-93. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-85-93

## Control of perioperative pain

D.ARBUCK

Indiana University and Marion University, Indiana Polyclinic, USA

ABSTRACT

**Objective:** analysis of the current pharmacological approaches to perioperative pain control, including in patients with chronic pain and opioid dependence

**Results:** An assessment of pregabalin, gabapentin, celecoxib, and other medications utilized in perioperative pain control as well as a characterization of methods used in pain control in opioid-dependent individuals, including chronic buprenorphine therapy. Detailing how multiple preparations are employed and their effectiveness in intraoperative and postoperative pain management. Also, addressing the increased role of pharmacogenomics in individualized pain management.

**Key words:** pain, acute pain, chronic pain, analgesia, opioids

**For citations:** Arbuck D. Control of perioperative pain. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 85-93. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-85-93

Для корреспонденции:

Арбух Дмитрий Михайлович  
E-mail: [darbuck@indianapolyclinic.com](mailto:darbuck@indianapolyclinic.com)

Correspondence:

Dmitry M. Arbuck  
Email: [darbuck@indianapolyclinic.com](mailto:darbuck@indianapolyclinic.com)

Классический подход к периоперационной боли предполагает использование общей анестезии, регионарных блокад и опиоидов через различные методы доставки (оральный, эпидуральный, внутривенный, подкожный и т. д.). Предоперационное хроническое употребление наркотических средств осложняет операционное и послеоперационное ведение больного и затрудняет контроль болевого синдрома в эти периоды. Пациенты, страдающие от хронической боли и наркотической зависимости, представляют особенную сложность ведения. Для пациентов с хронической болью или имеющих в анамнезе опиоидную зависимость может потребоваться уникальный подход, для которого отсутствуют согласованные стандарты.

Рациональное использование стероидов, антибиотиков и полное информирование пациента в предоперационном периоде являются хорошо известными методами уменьшения боли и минимизации потребления наркотических препаратов. Более креативные, инновационные фармакологические подходы требуются в случаях сложной коморбидности. У таких пациентов незаменим сбор полного

анамнеза, включая общение с родственниками пациента, что помогает предотвратить осложнения, особенно в случаях плановых операций.

### Фармакологический предоперационный контроль боли

Многочисленные исследования показывают, что профилактическое предоперационное применение габапентина может привести к снижению дозы опиоидов и вероятности развития центральной сенситизации [44]. Однократная доза от 900 до 1 200 мг считается эффективной для этих целей [34]. Однако не все исследования подтверждают это мнение, возможно, в связи с использованием недостаточной дозы препарата или из-за того, что они фокусируются на уменьшении тревоги под влиянием габапентина, а не на контроле болевых ощущений [18, 32].

Некоторые пациенты плохо переносят высокую начальную дозу этого препарата, инициация его введения с меньших доз с последующей быстрой титрацией в течение нескольких дней перед операцией может считаться более щадящим подходом. Имеет смысл продолжать прием габапентина 5–7 дней после операции. Описываемые послеоперационные

\* Обновлено и модифицировано автором "Managing Perioperative Pain"//Pract Pain Manag, 2018;18(1) с разрешения издательства.

дозировки различаются, но общий консенсус предполагает, что доза 400 мг в сутки достаточна [17]. Также могут быть использованы альтернативные препараты габапентина пролонгированного действия и габапентин энакабрил.

Прегабалин, как и габапентин, в связи с идентичным механизмом действия обладает аналогичным анальгетическим эффектом и также уменьшает дозы наркотических препаратов [6]. К сожалению, первые оптимистичные результаты не стали универсальными: метаанализ Кокрана показал умеренное, но статистически значимое снижение вероятности хронических послеоперационных болей при использовании кетамина, но не габапентина или прегабалина [63].

Предоперационное использование цеlexоксисба тоже привлекает к себе большое внимание. Это лекарственное средство приводит к уменьшению боли и послеоперационных доз наркотических препаратов [8, 35]. Соx-2-рецепторы не присутствуют на тромбоцитах и теоретически цеlexоксисб не должен влиять на коагуляцию крови, но хирурги обычно склонны избегать даже отдаленной вероятности возникновения кровотечения и воздерживаются от применения этого препарата.

В литературе сообщалось об успешном предоперационном использовании миорелаксантов и ацетаминофена [42], хотя риск сонливости, нарушения баланса, проблемы с глотанием и дыханием нельзя преуменьшать.

Теоретически использование антагонистов N-метил D-аспартата (NMDA) может уменьшить вероятность развития хронического болевого синдрома и опиоидной зависимости [58]. Главный представитель этой группы препаратов кетамин должен применяться с осторожностью из-за потенциальных проблем, связанных с привыканием и злоупотреблениями [12, 37]. Амантадин и ламотригин также воздействуют на рецепторы NMDA, проблемы злоупотребления ими отсутствуют. Они клинически менее эффективны, но все же могут использоваться в предоперационном периоде.

#### ***Подход к пациентам, находящимся на хронической опиоидной терапии***

Ведение пациента, который хронически принимает опиоидные препараты (прописанные врачом или употребляемые нелегально), представляет собой особую сложность. Такие пациенты представляют высокий риск в послеоперационном периоде. Последнее исследование, результаты которого опубликованы в июне 2020 г., подтверждает этот факт [43]. Больные, страдающие психическими заболеваниями, особенно депрессией, тревогой, пограничным заболеванием личности и соматизацией, имеющие историю жестокого обращения в детстве или на момент лечения, также представляют группу риска развития опиоидной зависимости в послеоперационном периоде.

Исследования E. C. Sun et al. [59] показали, что такие факторы, как мужской пол, возраст более

50 лет и предоперационный анамнез применения бензодиазепинов или антидепрессантов, также ассоциируются с хроническим злоупотреблением опиоидами в послеоперационном периоде.

В России количество пациентов, употребляющих опиоиды при хронической боли неонкологического характера, незначительно, но, тем не менее, они встречаются, что требует наличия специальных знаний у врача. Некоторые хирурги дают инструкции пациентам прекратить использование опиоидных препаратов за 1, 2 или даже 4 нед. до плановой операции. Пациенты с высокой мотивацией следуют этому совету, особенно если врач может вразумительно объяснить, почему предоперационная отмена препарата может быть полезна в долгосрочной перспективе.

Более правильный подход заключается в уменьшении дозы опиоидных препаратов ступенчато до половины или  $\frac{1}{4}$  предоперационной дозы с планом восстановления полной дозировки в послеоперационном периоде. Толерантность к опиоидам уменьшается быстро, и прием в течение 5–7 дней уменьшенных доз опиоидов, как правило, достигает своей цели. Также была предложена быстрая предоперационная детоксикация, но этот путь ассоциируется с возможностью осложнений, характерных для самого метода [10].

В октябре 2019 г. на ежегодном собрании Американского общества регионарной анестезии и медицины боли были представлены результаты исследования 220 пациентов, которое показало, что 21% прекратили прием опиоидов в течение первых двух послеоперационных недель, 63% между 2-й и 6-й нед. и 16% продолжали прием опиоидов дольше 6 нед. Сам факт операции являлся независимым фактором риска развития опиоидной зависимости в США; 8,2% пациентов, которые не принимали опиоиды до операции, продолжают их прием более 6 мес. после операции и 1,41% – более 12 мес.

В то же время у пациентов, которые отказываются уменьшить дозы опиоидных препаратов, активно используют нелегальные наркотические препараты или находятся в состоянии психического кризиса, плановую операцию имеет смысл отложить до момента достижения стабильности. Для таких пациентов необходимо назначение консультации нарколога и психиатра. В случае экстренной операции необходимо собрать анамнез жизни пациента из дополнительных источников и рассматривать наркологическую и психиатрическую помощь частью лечения в ближайшем послеоперационном периоде.

***Что делать с пациентом, который принимает бупренорфин.*** Лечение пациентов, принимающих бупренорфин, назначенный при боли или при опиоидной зависимости, представляет собой уникальную проблему. Этот опиоид, частичный  $\mu$ (мю)-агонист и полный  $\kappa$ (каппа)-антагонист, эффективен в лечении хронической боли с меньшим риском злоупотребления, чем полные  $\mu$ (мю)-агонисты. Этот препарат проявляет активность, примерно в 30 раз

превышающую эффективность морфина, тем самым надежно контролируя боль. В то же время бупренорфин вызывает значительно меньшую эйфорию и более предпочтителен для пациентов с проблемами зависимости.

В связи с особенностями фармакодинамики этого препарата полные  $\mu$ -агонисты могут использоваться вместе с бупренорфином при одном условии: поскольку бупренорфин более тесно связан с опиоидными рецепторами, чем полные агонисты, его добавление к полному  $\mu$ -агонисту (такому как морфин или фентанил) часто вызывает синдром отмены и не рекомендуется [3, 49]. В то же время добавление морфина или фentanила к бупренорфину не вызывает синдрома отмены, так как полные  $\mu$ -агонисты не вытесняют бупренорфин с опиоидных рецепторов. Поэтому если пациент принимает бупренорфин в предоперационном периоде, его отменять не следует, но уменьшить дозу целесообразно. Исследования на животных подтверждают этот факт [36]. Должны также приниматься во внимание свойства бупренорфина предотвращать нейроэндокринные и иммунные изменения после операции [23].

Хотя единые четко установленные рекомендации по назначению бупренорфина в предоперационном периоде еще не определены, общие принципы употребления этого препарата отражены выше и основаны на последних публикациях и практике лечения боли. Общий подход заключается в уменьшении дозы до 8 мг в день за 5 дней до операции, если пациент принимает большую дозировку, и возвращение предоперационной дозы в ближайшем послеоперационном периоде. Такая тактика рекомендована Станфордским университетом [1] после того, как было установлено, что пациенты, прекращающие прием бупренорфина до операции, нуждались в гораздо больших дозах опиоидов в послеоперационном периоде. Предоперационная отмена бупренорфина у пациентов, которые стабильны на этом препарате, вызывает ненужные страдания и ухудшает хирургический исход [19].

**Пациент с высоким уровнем тревоги.** У многих пациентов повышен уровень тревоги перед операцией. Контроль тревоги улучшает хирургический прогноз, но использование бензодиазепинов необходимо минимизировать, поскольку эта группа препаратов ухудшает состояние после анестезии, усиливает действие седативных препаратов и повышает вероятность угнетения дыхания. Простое консультирование пациентов и рутинная предоперационная подготовка к стационарным условиям, как правило, достаточны для контролирования тревожного состояния. В исследовании L. Beydon et al. [9] показано, что употребление алпразолама, например, не более эффективно в этом плане, чем плацебо. Использование снотворных препаратов, как правило, достаточно для контроля предоперационной тревоги. Дополнительное использование мелатонина, лаванды и цветов *Citrus aurantium* может быть до-

статочно для пред- и послеоперационного лечения тревоги [2, 11, 26, 53].

#### **Интраоперационный контроль боли**

По данным статистики, примерно у 10% пациентов развивается хроническая послеоперационная боль [13]. Профессиональный контроль боли улучшает исход операций. Современный стандарт контроля интраоперационной боли основывается на мультимодальном принципе анестезии и включает использование местных анестетиков, регионарной анестезии и опиоидов. Такие лекарственные препараты, как кетамин, дексаметазон и кеторолак могут быть использованы в каждом конкретном случае [2, 11, 15, 25, 29]. В последнее время возрос интерес к использованию кетамина [13], но не все практикующие врачи согласны с его использованием в периоперационном периоде [30].

Во время ежегодной конференции Европейского общества анестезиологии в 2019 г. швейцарско-канадская группа исследователей на основе обзора электронных баз данных Medline и Pubmed представила оценку 25 контролируемых исследований, в которых приняли участие 1 496 пациентов. Для интраоперационного контроля боли использовались опиоиды, в основном ремифентанил. Было показано увеличение уровня послеоперационной боли пропорционально увеличению доз опиоидов, употребляемых во время операции. Основываясь на этом обзоре данных, Paul Garcia, директор службы нейроанестезиологии Ирвингского медицинского центра Колумбийского Университета в Нью-Йорке, подчеркнул важность гиперальгезии, вызванной опиоидами. Подтверждена необходимость включения в периоперационный контроль боли методов регионарной анестезии, учета длительности операции, оценки риска делирия, определения опиоидной толерантности и времени полураспада применяемого опиоида (<https://www.painmedicineweb.com/Clinical-Pain-Medicine/Article/03-20/Higher-Doses-of-Intra-op-Opioids-Cause-Greater-Post-op-Pain/58178> – Май 21, 2020).

Повышенные дозы опиоидов, использованные во время операции, способны спровоцировать возникновение послеоперационного делирия, особенно у пожилых пациентов. Исследования Y. Moges et al. из медицинского центра университета Раш (Rush University Medical Center) показали, что интраоперационное использование таких агентов, как вазопрессоры, бензодиазепины, антихолинэргические препараты, дексаметазон или кетамин, не повышают риск развития делирия в этой возрастной группе. На основе данного исследования и в соответствии с рекомендациями американского общества гериатрии разработаны рекомендации по уменьшению риска послеоперационного делирия [4].

На ежегодном собрании Американского общества анестезиологов в 2019 г. (реферат, протокол A 1013, <http://anesthesiaexperts.com/uncategorized/high-intra-op-opioid-linked-post-op-delirium-elderly-outpa>

tients/) доктор Y. Morges представил анализ историй болезни 146 пациентов и отметил, что послеоперационный делирий был выявлен только у 6 из них. Пациенты, у которых не было делирия, получали в среднем не больше 10 мг эквивалентов морфина по сравнению с 40 ММЕ для тех, у которых послеоперационный делирий развился.

Как и в предыдущих исследованиях, тип первичной анестезии не влиял на частоту развития послеоперационного делирия ( $p = 0,17$ ). Использование интраоперационных вазопрессоров ( $p = 0,40$ ), дексаметазона ( $p = 0,20$ ), кетамина ( $p = 0,42$ ) или мидазолама ( $p = 0,66$ ) не повлияло на развитие послеоперационного делирия. Кроме того, не выявлена связь между интраоперационным использованием эквивалентов фенилэфрина и развитием послеоперационного делирия ( $p = 0,46$ ). Увеличение продолжительности операции также связано с использованием высоких доз опиоидов, поэтому рекомендуется более широкое применение регионарных блокад и дополнительных средств контроля боли во время более длительных оперативных вмешательств [62].

Такие препараты, как кетамин, дексаметазон и кеторолак, все чаще используют интраоперационно. Особенно вырос интерес к применению кетамина, хотя его использование остается спорным [31, 41, 48].

Систематический обзор, проведенный A. Zhu, H. A. Benzon, T. A. Anderson, показал, что недостаточно данных для обоснованного заключения о необходимости интраоперационного применения габапентина, магнезии, декстрометорфана, лидокаина, амантадина, прегабалина, эсмолола и кофеина, как это делается в некоторых медицинских центрах США [64]. Стоит отметить, что Федеральное бюро по надзору над лекарствами (FDA) выпустило предупреждение, касающееся использования кодеина и трамадола у детей [22].

Эпидуральная анестезия широко используется для контроля боли при различных хирургических вмешательствах, но этот метод невозможно использовать у всех пациентов. Множество исследований были проведены по употреблению внутривенного лидокаина как части мультимодального интраоперационного лечения пациента в целях уменьшения операционной боли и улучшения хирургического исхода. Обзор Кокрана выявил только незначительные или умеренные доказательства пользы применения лидокаина [39].

Еще один обзор Кокрана показал, что дексаметазон при интраоперационном использовании для купирования острой боли при абдоминальных вмешательствах у взрослых приводит к уменьшению употребляемых доз опиоидов [30]. Использование этого препарата было отмечено и при других хирургических сценариях [60].

Недавние исследования интраоперационного использования налоксона показали уменьшение послеоперационного использования опиоидов, ког-

да этот препарат комбинируется с высокими дозами ремифентанила при плановых операциях на щитовидной железе [38]. Сообщается, что 50 мг/кг витамина С путем внутривенного введения сразу после индукции анестезии уменьшает послеоперационную боль в течение первых 24 ч после вмешательства и снижает потребление морфина в раннем послеоперационном периоде. Аналогичным образом, согласно исследованию V. Ayatollahi et al., введение 3 г витамина С внутривенно во время операции уменьшает послеоперационную боль без усиления побочных эффектов у пациентов, перенесших увулопалатофарингопластику и тонзилэктомию [7].

Исследования на животных с травматическими повреждениями нервов показывают, что в раннем периоде после травмы нерва превентивная анальгезия уменьшает частоту и интенсивность хронического болевого синдрома. В этих случаях применение периневральной локальной блокады, системных внутривенных анестетиков, периневральное введение клонидина, системного габапентина, системных трициклических антидепрессантов и миноциклина уменьшают болевой синдром и, соответственно, снижают дозы опиоидов в течение нескольких дней или месяцев после лечения [13].

Употребление во время операции ибупрофена (внутривенно) ассоциируется с уменьшением побочных эффектов, вызываемых опиоидами, и улучшает контроль боли несмотря на снижение их доз. Исследование G. R. Diercks и J. Comins, результаты которого опубликованы в 2019 г., показало, что ибупрофен безопасен при тонзилэктомии у детей с шестимесячного возраста. Авторами также подтверждено отсутствие негативного влияния препарата на систему гемостаза [21].

При амбулаторных операциях, когда ожидается малоинтенсивная послеоперационная боль, используется эсмолол. Согласно исследованию A. M. Gelineau et al., этот антагонист  $\beta 1$ -рецептора может уменьшить послеоперационную боль и дозы опиоидов [24]. Возможные механизмы, ответственные за этот клинический исход, включают блокаду потенциалуправляемых кальциевых каналов и регуляцию рецепторов NMDA [5].

#### Послеоперационный контроль боли

Несмотря на применение разумной стратегии по лечению боли перед и во время операции в сочетании с использованием современных анальгетиков и усовершенствованных систем их доставки, до 80% пациентов сообщают об умеренном или выраженном болевом синдроме в послеоперационном периоде [56]. Неадекватное послеоперационное обезболивание удлиняет процесс выздоровления и продолжительность госпитализации, увеличивает затраты на здравоохранение и снижает удовлетворенность пациентов лечением. Мультимодальный подход в послеоперационном периоде имеет решающее значение для общего успеха долгосрочного обезболивания. Следует учитывать как фармакологические, так и нефармакологические аспекты

обезболивания, включая психическое состояние пациента, его образование, ожидания от лечения, а также возможность использования альтернативных методов лечения (электростимуляция, акупунктура, биологически активные добавки, лекарственные травы, гипноз, музыкальная терапия и пр.).

Опиоиды остаются стандартом послеоперационной анальгезии и обычно выписываются на срок от 5 до 10 дней после операции или дольше в зависимости от тяжести операции или травмы [16, 55]. Как отмечалось выше, использование опиоидов может привести к побочным эффектам, таким как привыкание, делирий, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, моче- и желчевыводящих путей. Все это приводит к удлинению послеоперационной госпитализации.

Исследование G. C. McCarthy et al. показало, что после абдоминальных вмешательств внутривенное введение лидокаина снижает употребление опиоидов на 85% по сравнению с контрольной группой [46], что демонстрирует потенциальную пользу лидокаина за пределами интраоперационного применения.

Большие перспективы открывает использование лекарственных помп с локальным анестетиком в амбулаторном лечении пациентов, выписанных из стационара. Применение неопиоидных препаратов, местных анестетиков и регионарной анестезии может улучшить существующие послеоперационные анальгетические схемы [56].

В течение многих лет после операции используют малые дозы опиоидных антагонистов [20]. Как отмечают A. Movafegh и G. Shoeibi et al., ультрамалые внутривенные дозы налоксона снижают потребность в морфине, а также частоту и тяжесть вызванных опиоидом тошноты и рвоты у пациентов после гистерэктомии [47]. L. G. Maxwell et al. пришли к выводу, что у детей и подростков малая внутривенная доза налоксона может значительно уменьшить вероятность и тяжесть побочных эффектов, вызванных опиоидами, без уменьшения опиоидной анальгезии [45]. Многие исследования настоятельно рекомендуют при лечении умеренного и выраженного болевого синдрома внутривенное введение малых доз налоксона при инициации внутривенной анальгезии, контролируемой пациентами [14]. Впрочем, уменьшение потребности в опиоидах при таком подходе было найдено не во всех исследованиях [51].

Нельзя недооценивать использование парацетамола и габапентина в послеоперационном периоде, особенно в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами [54]. Внутривенные препараты парацетамола и мелоксикама [55] доступны на американском рынке и разрешены для применения при умеренной и выраженной боли, включая послеоперационную. Метаанализ, проведенный S. Han et al., показал значительное уменьшение употребления опиоидов в послеоперационном периоде при использовании габапентина [57].

Исследования цеlexкоксиба в послеоперационном периоде неоднозначны и показывают сомнительную эффективность этого препарата, по крайней мере после тонзиллэктомии [50].

**Генетические аспекты.** Фармакогеномика находит все большее применение в клинической медицине. Внимание хирургов и анестезиологов к этому подходу может облегчить выбор препаратов и избежать многих побочных эффектов лекарственных средств [54]. Тестирование генов, которые программируют продукцию ферментов цитохрома-450, становится все более распространенным [52]. Простой пример практического применения этих знаний – тестирование фермента 2D6. Тестирование CYP 2D6 имеет особое значение, так как он метаболизирует такие препараты, как кодеин и трамадол, которые не имеют болеутоляющей функции в отличие от активных метаболитов (морфин и десметилтрамадол соответственно). У многочисленных пациентов с мутациями этого гена эффективность кодеина и трамадола понижена или полностью отсутствует. С другой стороны, гиперактивность этого гена может привести к случайной передозировке кодеином и трамадолом, даже при использовании небольших доз. Активность фентанила, субстрата фермента 3A4, зависит от этого гена и может быть вычислена на основе генетического анализа [27]. Лидокаин метаболизируется ферментом 1A2, который нередко гиперактивен, за счет чего уменьшается эффективность этого препарата [6]. Дексаметазон перерабатывается ферментом 3A4. Этот перечень может быть продолжен. Кроме генов, которые определяют процесс фармакокинетики (такие как 2D6, 3A4 и др.), тестирование выявляет мутации генов, которые заведуют фармакодинамикой. Примерами могут служить гены OPR1 и OPR1, которые программируют образование и функцию  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецепторов соответственно. Несложно понять, что у пациентов с мутациями этих генов опиоиды будут мало- или неэффективны [61].

Следовательно, фармакогеномика может объяснить, почему у одних пациентов лекарства работают, а у других нет, или почему возникают тяжелые побочные эффекты. Фармакогеномика является важным аспектом современного индивидуального подхода в медицине.

**Потенциальные подходы к постоперационному контролю боли.** В таких сложных сценариях, как послеоперационное ведение больного, размер выборки, качество доказательств, неоднородность схем исследования и многие другие факторы имеют большое значение для нахождения оптимальных и индивидуальных схем обезболивания [33]. Многие подходы к исследованиям анекдотичны и движимы предпочтениями самого исследователя. Тем не менее поиск путей контроля боли перед, во время и после операции проходит интенсивно и, несомненно, приведет к новым открытиям и практическому применению. Например, технология использования стволовых клеток из пуповины но-

ворожденного (аллогенные клетки) или из костного мозга пациента (аутологичные клетки) быстро выходит на первый план лечения боли, включая послеоперационный контроль. Недавние исследования показывают, что стволовые клетки могут оказывать выраженный обезболивающий эффект для контроля воспалительной, нейропатической и раковой боли в экспериментальных условиях [28]. Мезенхимальные клетки (и аллогенные, и аутологичные) вовлечены в регенерацию соединительной

ткани и способствуют как заживлению ран, так и контролю боли [40].

### Заключение

Знание новых подходов и средств лечения улучшает его исходы. Фармакологические сведения, изложенные в этом обзоре, могут помочь врачам найти системные подходы к успешному ведению пациентов.

Автор выражает благодарность Елене Зеркалиной за помощь в подготовке текста на русском языке.

The author expresses his deepest gratitude to Elena Zerkalina for her help in preparing the Russian version.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The author state that he has no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

- Aggarwal A. Presentation at American Academy of Pain Medicine Annual Meeting. March 15-19, 2017, Orlando, Florida.
- Akhlaghi M., Shabaniyan G., Rafieian-Kopaei M. et al. Citrus aurantium blossom and preoperative anxiety // *Rev. Bras. Anesthesiol.* - 2011. - Vol. 61, № 6. - P. 702-712.
- Alford D. P., Compton P., Samet J. H. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy // *Ann. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 144, № 2. - P. 127-134.
- American Geriatrics Society's "Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults" // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2015. - Vol. 63, № 1. - P. 142-150.
- Anderson T. A. Presentation at International Anesthesia Research Society 2017 annual meeting (abstract 2566). May 6-9, 2017, Washington DC.
- Ayari I., Fedeli U., Saguem S. et al. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women // *Molec. Med. Reports* Published online, November 1, 2012. - P. 280-286 URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Role-of-CYP1A2-polymorphisms-in-breast-cancer-risk-Ayari-Fedeli/dce0f5f70cf486be005f10c520128875ace730c9>.
- Ayatollahi V., Dehghanpour F. S., Behdad S. et al. Effect of intravenous vitamin C on post-operative pain in uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy // *Clin. Otolaryngol.* - 2017. - Vol. 42, № 1. - P. 139-143.
- Aynechi B. B., Cerrati E. W., Rosenberg D. B. et al. The efficacy of oral celecoxib for acute post-operative pain in face-lift surgery // *JAMA Facial Plast Surg.* - 2014. - Vol. 16, № 5. - P. 306-309.
- Beydon L., Rouxel A., Camut N. et al. Sedative premedication before surgery: A multicentre randomized study versus placebo // *Anaesth. Crit. Care Pain. Med.* - 2015. - Vol. 34, № 3. - P. 165-171.
- Blum J. M., Biel S. S., Hilliard P. E. et al. Preoperative ultra-rapid opiate detoxification for the treatment of post-operative surgical pain // *Med. Hypotheses.* - 2015. - Vol. 84, № 6. - P. 529-531.
- Braden R., Reichow S., Halm M. A. The use of the essential oil lavender to reduce preoperative anxiety in surgical patients // *J. Perianesth Nurs.* - 2009. - Vol. 24, № 6. - P. 348-355.
- Brinck E., Kontinen V. Ketamine in the treatment of acute pain // *Duodecim.* - 2017. - Vol. 133, № 9. - P. 863-868.
- Carroll I., Hah J., Mackey S. et al. Perioperative interventions to reduce chronic post-surgical pain // *J. Reconstr. Microsurg.* - 2013. - Vol. 29, № 4. - P. 213-222.
- Cepeda M. S., Africano J. M., Manrique A. M. et al. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the post-operative period // *Pain.* - 2002. - Vol. 96, № 1-2. - P. 73-79.
- Chaparro L. E., Smith S. A., Moore R. A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2013. - Vol. 7. - CD008307.
- Chaudhary M. A., Schoenfeld A. J., Harlow A. F. et al. Incidence and predictors of opioid prescription at discharge after traumatic injury // *JAMA Surg.* - 2017. - 152, № 10. - P. 930-936.

### REFERENCES

- Aggarwal A. Presentation at American Academy of Pain Medicine Annual Meeting. March 15-19, 2017, Orlando, Florida.
- Akhlaghi M., Shabaniyan G., Rafieian-Kopaei M. et al. Citrus aurantium blossom and preoperative anxiety. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 2011, vol. 61, no. 6, pp. 702-712.
- Alford D.P., Compton P., Samet J.H. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann. Intern. Med.*, 2006, vol. 144, no. 2, pp. 127-134.
- American Geriatrics Society's "Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults". *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2015, vol. 63, no. 1, pp. 142-150.
- Anderson T.A. Presentation at International Anesthesia Research Society 2017 annual meeting (abstract 2566). May 6-9, 2017, Washington DC.
- Ayari I., Fedeli U., Saguem S. et al. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women. *Molec. Med., Reports Published online, November 1, 2012*, pp. 280-286. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Role-of-CYP1A2-polymorphisms-in-breast-cancer-risk-Ayari-Fedeli/dce0f5f70cf486be005f10c520128875ace730c9>.
- Ayatollahi V., Dehghanpour F.S., Behdad S. et al. Effect of intravenous vitamin C on post-operative pain in uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy. *Clin. Otolaryngol.*, 2017, vol. 42, no. 1, pp. 139-143.
- Aynechi B.B., Cerrati E.W., Rosenberg D.B. et al. The efficacy of oral celecoxib for acute post-operative pain in face-lift surgery. *JAMA Facial Plast Surg.*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 306-309.
- Beydon L., Rouxel A., Camut N. et al. Sedative premedication before surgery: A multicentre randomized study versus placebo. *Anaesth. Crit. Care Pain. Med.*, 2015, vol. 34, no. 3, pp. 165-171.
- Blum J.M., Biel S.S., Hilliard P.E. et al. Preoperative ultra-rapid opiate detoxification for the treatment of post-operative surgical pain. *Med. Hypotheses*, 2015, vol. 84, no. 6, pp. 529-531.
- Braden R., Reichow S., Halm M.A. The use of the essential oil lavender to reduce preoperative anxiety in surgical patients. *J. Perianesth Nurs.*, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 348-355.
- Brinck E., Kontinen V. Ketamine in the treatment of acute pain. *Duodecim*, 2017, vol. 133, no. 9, pp. 863-868.
- Carroll I., Hah J., Mackey S. et al. Perioperative interventions to reduce chronic post-surgical pain. *J. Reconstr. Microsurg.*, 2013, vol. 29, no. 4, pp. 213-222.
- Cepeda M.S., Africano J.M., Manrique A.M. et al. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the post-operative period. *Pain*, 2002, vol. 96, no. 1-2, pp. 73-79.
- Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013, vol. 7, CD008307.
- Chaudhary M.A., Schoenfeld A.J., Harlow A.F. et al. Incidence and predictors of opioid prescription at discharge after traumatic injury. *JAMA Surg.*, 2017, 152, no. 10, pp. 930-936.

17. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty // *Pain Res Manag.* - 2009. - Vol. 14, № 3. - P. 217-222.
18. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2009. - Vol. 53, № 8. - P. 1073-1083.
19. Coluzzi F., Bifulco F., Cuomo A. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients // *Ther. Clin. Risk Manag.* - 2017. - Vol. 13. - P. 1163-1173.
20. Crain S. M., Shen K. F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability // *Pain.* - 2000. - Vol. 84, № 2-3. - P. 121-131.
21. Diercks G. R., Comins J. Comparison of ibuprofen vs acetaminophen and severe bleeding risk after pediatric tonsillectomy: A noninferiority randomized clinical trial // *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 2019. - Vol. 145, № 6. - P. 494-500.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>. Accessed January 5, 2018.
23. Franchi S., Panerai A. E., Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment // *Brain. Behav. Immun.* - 2007. - Vol. 21, № 6. - P. 767-774.
24. Gelineau A. M., King M. R., Ladha K. S. et al. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and post-operative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Anesth Analg.* - 2017. - Vol. 126, № 3. - DOI: 10.1213/ANE.0000000000002469. [https://www.researchgate.net/publication/320390261\\_Intraoperative\\_Esmolol\\_as\\_an\\_Adjunct\\_for\\_Perioperative\\_Opioid\\_and\\_Postoperative\\_Pain\\_Reduction\\_A\\_Systematic\\_Review\\_Meta-analysis\\_and\\_Meta-regression](https://www.researchgate.net/publication/320390261_Intraoperative_Esmolol_as_an_Adjunct_for_Perioperative_Opioid_and_Postoperative_Pain_Reduction_A_Systematic_Review_Meta-analysis_and_Meta-regression).
25. Han C., Li X. D., Jiang H. Q. et al. The use of gabapentin in the management of post-operative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials // *Med. Medicine (Baltimore)*. - 2016. - Vol. 95, № 23. - P. e3883.
26. Hansen M. V., Halladin N. L., Rosenberg J. et al. Melatonin for pre- and post-operative anxiety in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2015. - Vol. 4. - CD009861.
27. Hata S., Miki Y., Fujishima F. et al. Cytochrome 3A and 2E1 in human liver tissue: Individual variations among normal Japanese subjects // *Life Sci.* - 2010. - Vol. 86, № 11-12. - P. 393-401.
28. Huh Y., Ji R. R., Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain // *Front Immunol.* - 2017. - Vol. 8. - P. 1014.
29. Jeon Y., Park J. S., Moon S. et al. Effect of intravenous high dose Vitamin C on post-operative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial // *Pain. Res. Manag.* - 2016. - Vol. 2016. - P. 9147279.
30. Jessen L. L., Korvenius N. H., Moller A. M. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2016. - Vol. 2. - CD010358.
31. Joseph C., Gaillat F., Duponq R. et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* - 2012. - Vol. 42, № 4. - P. e58-e65.
32. Joseph T. T. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on preoperative anxiety, post-operative pain and morphine consumption // *Indian J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 58, № 6. - P. 693-699.
33. Karlsen A. P., Wetterslev M., Hansen S. E. et al. Post-operative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, № 3. - P. e0173107.
34. Khan Z. H., Rahimi M., Makarem J. et al. Optimal dose of pre-incision/post-incision gabapentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2011. - Vol. 55, № 3. - P. 306-312.
35. Khan J. S., Margarido C., Devereaux P. J. et al. Preoperative celecoxib in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2016. - Vol. 33, № 3. - P. 204-214.
36. Ko J. C., Freeman L. J., Barletta M. et al. Efficacy of oral transmucosal and intravenous administration of buprenorphine before surgery for post-operative analgesia in dogs undergoing ovariectomy // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* - 2011. - Vol. 238, № 3. - P. 318-328.
17. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty. *Pain Res Manag.*, 2009, vol. 14, no. 3, pp. 217-222.
18. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2009, vol. 53, no. 8, pp. 1073-1083.
19. Coluzzi F., Bifulco F., Cuomo A. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2017, vol. 13, pp. 1163-1173.
20. Crain S.M., Shen K.F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain*, 2000, vol. 84, no. 2-3, pp. 121-131.
21. Diercks G.R., Comins J. Comparison of ibuprofen vs acetaminophen and severe bleeding risk after pediatric tonsillectomy: A noninferiority randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2019, vol. 145, no. 6, pp. 494-500.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>. Accessed January 5, 2018.
23. Franchi S., Panerai A.E., Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain. Behav. Immun.*, 2007, vol. 21, no. 6, pp. 767-774.
24. Gelineau A.M., King M.R., Ladha K.S. et al. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and post-operative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesth Analg.*, 2017, vol. 126, no. 3. doi: 10.1213/ANE.0000000000002469. [https://www.researchgate.net/publication/320390261\\_Intraoperative\\_Esmolol\\_as\\_an\\_Adjunct\\_for\\_Perioperative\\_Opioid\\_and\\_Postoperative\\_Pain\\_Reduction\\_A\\_Systematic\\_Review\\_Meta-analysis\\_and\\_Meta-regression](https://www.researchgate.net/publication/320390261_Intraoperative_Esmolol_as_an_Adjunct_for_Perioperative_Opioid_and_Postoperative_Pain_Reduction_A_Systematic_Review_Meta-analysis_and_Meta-regression).
25. Han C., Li X. D., Jiang H.Q. et al. The use of gabapentin in the management of post-operative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 23, pp. e3883.
26. Hansen M.V., Halladin N.L., Rosenberg J. et al. Melatonin for pre- and post-operative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 4, CD009861.
27. Hata S., Miki Y., Fujishima F. et al. Cytochrome 3A and 2E1 in human liver tissue: Individual variations among normal Japanese subjects. *Life Sci.*, 2010, vol. 86, no. 11-12, pp. 393-401.
28. Huh Y., Ji R.R., Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. *Front Immunol.*, 2017, vol. 8, pp. 1014.
29. Jeon Y., Park J.S., Moon S. et al. Effect of intravenous high dose Vitamin C on post-operative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial. *Pain Res. Manag.*, 2016, vol. 2016, pp. 9147279.
30. Jessen L.L., Korvenius N.H., Moller A.M. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016, vol. 2, CD010358.
31. Joseph C., Gaillat F., Duponq R. et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, vol. 42, no. 4, pp. e58-e65.
32. Joseph T.T. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on preoperative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J. Anaesth.*, 2014, vol. 58, no. 6, pp. 693-699.
33. Karlsen A.P., Wetterslev M., Hansen S.E. et al. Post-operative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. e0173107.
34. Khan Z.H., Rahimi M., Makarem J. et al. Optimal dose of pre-incision/post-incision gabapentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2011, vol. 55, no. 3, pp. 306-312.
35. Khan J.S., Margarido C., Devereaux P.J. et al. Preoperative celecoxib in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 33, no. 3, pp. 204-214.
36. Ko J.C., Freeman L.J., Barletta M. et al. Efficacy of oral transmucosal and intravenous administration of buprenorphine before surgery for post-operative analgesia in dogs undergoing ovariectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2011, vol. 238, no. 3, pp. 318-328.

37. Kokkinou M., Ashok A.H., Howes O.D. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders // *Mol. Psychiatry*. - 2018. - Vol. 23, № 1. - P. 59-69.
38. Koo C. H., Yoon S., Kim B. R. et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial // *Br. J. Anaesth.* - 2017. - Vol. 119, № 6. - P. 1161-1168.
39. Kranke P., Jokinen J., Pace N. L. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for post-operative pain and recovery // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015. - Vol. 7. - CD009642.
40. Kristjánsson B., Honsawek S. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis // *World J. Orthop.* - 2017. - Vol. 8, № 9. - P. 674-680.
41. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for post-operative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // *Minerva Anestesiol.* - 2004. - Vol. 70, № 10. - P. 727-738.
42. Looke T. D., Kluth C. T. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement // *Orthopedics*. - 2013. - Vol. 36 (2 Suppl.). - P. 25-32.
43. Lu Y., Beletsky A., Cohn M. et al. Perioperative opioid use predicts postoperative opioid use and inferior outcomes after should arthroscopy [published online June 4, 2020]. *Arthroscopy*. doi:10.1016/j.arthro.2020.05.044.
44. Mahoori A., Noroozinia H., Hasani E. et al. The effect of preoperative administration of gabapentin on post-operative pain relief after herniorrhaphy // *Saudi J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 8, № 2. - P. 220-223.
45. Maxwell L. G., Kaufmann S. C., Bitzer S. et al. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study // *Anesth. Analg.* - 2005. - Vol. 100, № 4. - P. 953-958.
46. McCarthy G.C., Megalla S.A., Habib A.S. Impact of intravenous lidocaine infusion on post-operative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials // *Drugs*. - 2010. - Vol. 70, № 9). - P. 1149-1163.
47. Movafegh A., Shoeibi G., Ansari M. et al. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2012. - Vol. 56, № 10. - P. 1241-1249.
48. Moyses D. W., Kaye A. D., Diaz J. H. et al. Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain // *Pain. Physician.* - 2017. - Vol. 20, № 3. - P. 173-184.
49. Navratilova E., Ji G., Phelps C. et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain // *Pain*. - 2019. - Vol. 160, № 4. - P. 824-832.
50. Ng T. T., Diamantaras D., Priestley J. L. et al. Is celecoxib a useful adjunct in the treatment of post-tonsillectomy pain in the adult population? A randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J. Laryngol. Otol.* - 2017. - Vol. 131, № S1. - P. S18-S28.
51. Prabhu M., Bortoletto P., Bateman B. T. Perioperative pain management strategies among women having reproductive surgeries // *Fertil. Steril.* - 2017. - Vol. 108, № 2. - P. 200-206.
52. Preissner S. C., Hoffmann M. F., Preissner R. et al. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy // *PLoS ONE*. - 2013. - Vol. 8, № 12. - P. e82562.
53. Recro Pharma. Press Release: Phase III IV meloxicam clinical efficacy data in patients following abdominoplasty. October 10, 2017. <https://ir.recropharma.com/press-releases/detail/89/recro-pharma-presents-phase-iii-iv-meloxicam-clinical>.
54. Saba R., Kaye A. D., Urman R. D. Pharmacogenomics in Pain Management // *Anesthesiol Clin.* - 2017. - Vol. 35, № 2. - P. 295-304.
55. Scully R. E., Schoenfeld A. J., Nguyen L. L. et al. Defining optimal length of opioid pain medication prescription after common surgical procedures // *JAMA Surg.* - 2017. - Vol. 153, № 1. - P. 37-43.
56. Shang A. B., Gan T. J. Optimizing post-operative pain management in the ambulatory patient // *Drugs*. - 2003. - Vol. 63, № 9. - P. 855-867.
57. Singla N. K., Hale M. E., Davis J. C. et al. IV acetaminophen: Efficacy of a single dose for post-operative pain after hip arthroplasty: subset data analysis of 2 unpublished randomized clinical trials // *Am. J. Ther.* - 2015. - Vol. 22, № 1. - P. 2-10.
58. Snijdelaar D. G., Koren G., Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on post-operative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study // *Anesthesiology*. - 2004. - Vol. 100, № 1. - P. 134-141.
37. Kokkinou M., Ashok A.H., Howes O.D. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 59-69.
38. Koo C.H., Yoon S., Kim B.R. et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, no. 6, pp. 1161-1168.
39. Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for post-operative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, vol. 7, CD009642.
40. Kristjánsson B., Honsawek S. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis. *World J. Orthop.*, 2017, vol. 8, no. 9, pp. 674-680.
41. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for post-operative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol.*, 2004, vol. 70, no. 10, pp. 727-738.
42. Looke T.D., Kluth C.T. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement. *Orthopedics*, 2013, vol. 36 (2 suppl.), pp. 25-32.
43. Lu Y., Beletsky A., Cohn M. et al. Perioperative opioid use predicts postoperative opioid use and inferior outcomes after should arthroscopy [published online June 4, 2020]. *Arthroscopy*. doi:10.1016/j.arthro.2020.05.044.
44. Mahoori A., Noroozinia H., Hasani E. et al. The effect of preoperative administration of gabapentin on post-operative pain relief after herniorrhaphy. *Saudi J. Anaesth.*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 220-223.
45. Maxwell L.G., Kaufmann S.C., Bitzer S. et al. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Anesth. Analg.*, 2005, vol. 100, no. 4, pp. 953-958.
46. McCarthy G.C., Megalla S.A., Habib A.S. Impact of intravenous lidocaine infusion on post-operative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*, 2010, vol. 70, no. 9, pp. 1149-1163.
47. Movafegh A., Shoeibi G., Ansari M. et al. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2012, vol. 56, no. 10, pp. 1241-1249.
48. Moyses D.W., Kaye A.D., Diaz J.H. et al. Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain. *Pain, Physician.*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 173-184.
49. Navratilova E., Ji G., Phelps C. et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain. *Pain*, 2019, vol. 160, no. 4, pp. 824-832.
50. Ng T.T., Diamantaras D., Priestley J.L. et al. Is celecoxib a useful adjunct in the treatment of post-tonsillectomy pain in the adult population? A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J. Laryngol. Otol.*, 2017, vol. vol. 131, no. S1, pp. S18-S28.
51. Prabhu M., Bortoletto P., Bateman B.T. Perioperative pain management strategies among women having reproductive surgeries. *Fertil. Steril.*, 2017, vol. 108, no. 2, pp. 200-206.
52. Preissner S.C., Hoffmann M.F., Preissner R. et al. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e82562.
53. Recro Pharma. Press Release: Phase III IV meloxicam clinical efficacy data in patients following abdominoplasty. October 10, 2017. <https://ir.recropharma.com/press-releases/detail/89/recro-pharma-presents-phase-iii-iv-meloxicam-clinical>.
54. Saba R., Kaye A.D., Urman R.D. Pharmacogenomics in Pain Management. *Anesthesiol Clin.*, 2017, vol. 35, no. 2, pp. 295-304.
55. Scully R.E., Schoenfeld A.J., Nguyen L.L. et al. Defining optimal length of opioid pain medication prescription after common surgical procedures. *JAMA Surg.*, 2017, vol. 153, no. 1, pp. 37-43.
56. Shang A.B., Gan T.J. Optimizing post-operative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*, 2003, vol. 63, no. 9, pp. 855-867.
57. Singla N.K., Hale M.E., Davis J.C. et al. IV acetaminophen: Efficacy of a single dose for post-operative pain after hip arthroplasty: subset data analysis of 2 unpublished randomized clinical trials. *Am. J. Ther.*, 2015, vol. 22, no. 1, pp. 2-10.
58. Snijdelaar D.G., Koren G., Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on post-operative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. *Anesthesiology*, 2004, vol. 100, no. 1, pp. 134-141.



59. Sun E. C., Darnall B. D., Baker L. C. et al. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the post-operative period // *JAMA Intern. Med.* - 2016. - Vol. 176, № 9. - P. 1286-1293.
60. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic // *J. Pain. Res.* - 2017. - Vol. 10. - P. 1899-1904.
61. Taqi M. M., Faisal M., Zaman H. OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches // *Dovepress.* - 2019. - Vol. 12. - P. 361-368.
62. Tumber P. S. Optimizing perioperative analgesia for the complex pain patient: medical and interventional strategies // *Can. J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 61, № 2. - P. 131-140.
63. Zengin S. U., Saracoglu A., Etiet Z. et al. The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on post-operative morphine requirement in patients undergoing laparotomy // *Pain. Res. Manag.* - 2015. - Vol. 20, № 4. - P. 179-182.
64. Zhu A., Benzon H. A., Anderson T. A. Evidence for the efficacy of Ssystemic opioid-sparing analgesics in pediatric surgical populations: a systematic review // *Anesth. Analg.* - 2017. - Vol. 125, № 5. - P. 1569-1587.
59. Sun E.C., Darnall B.D., Baker L.C. et al. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the post-operative period. *JAMA Intern. Med.*, 2016, vol. 176, no. 9, pp. 1286-1293.
60. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J. Pain Res.*, 2017, vol. 10, pp. 1899-1904.
61. Taqi M.M., Faisal M., Zaman H. OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches. *Dovepress.*, 2019, vol. 12, pp. 361-368.
62. Tumber P.S. Optimizing perioperative analgesia for the complex pain patient: medical and interventional strategies. *Can. J. Anaesth.*, 2014, vol. 61, no. 2, pp. 131-140.
63. Zengin S.U., Saracoglu A., Etiet Z. et al. The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on post-operative morphine requirement in patients undergoing laparotomy. *Pain Res. Manag.*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 179-182.
64. Zhu A., Benzon H.A., Anderson T.A. Evidence for the efficacy of Ssystemic opioid-sparing analgesics in pediatric surgical populations: a systematic review. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 125, no. 5, pp. 1569-1587.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Арбух Дмитрий Михайлович**

профессор психиатрии и боли, Университет Индианы и Университет Марион, президент многопрофильной клиники боли «Индиана», экс-президент Русской американской медицинской ассоциации, член редакционной коллегии журнала *Current Psychiatry* и редактор журналов *Pain Medicine* и *Pain Management*, США.

E-mail: [darbuck@indianapolyclinic.com](mailto:darbuck@indianapolyclinic.com)

[www.IndianaPolyclinic.com](http://www.IndianaPolyclinic.com)

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Dmitry M. Arbuck**

Professor of Psychiatry and Pain Medicine at Indiana University and Marian University, President of Indiana Polyclinic, Past President of Russian American Medical Association, Member of Editorial Board of *Current Psychiatry Journal* and Editor of *Pain Medicine* and *Pain Management Journals*, USA.

Email: [darbuck@indianapolyclinic.com](mailto:darbuck@indianapolyclinic.com),

[www.IndianaPolyclinic.com](http://www.IndianaPolyclinic.com)