

Хороненко В.Э., Абузарова Г.Р., Маланова А.С.

Профилактика хронического постторакаотомического болевого синдрома в онкохирургии

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр МЗ РФ», 125284, Москва

Обзор посвящен актуальной проблеме профилактики хронического постторакаотомического болевого синдрома в онкохирургии. Представлен анализ мировых и отечественных исследований в этой области. Показаны преимущества и недостатки существующих на сегодняшний день методик ведения периоперационного периода онкологических больных после торакотомии. Приведены результаты собственного опыта, позволяющие снизить риск развития хронического постторакаотомического болевого синдрома в 2 раза.

Ключевые слова: хронический постторакаотомический болевой синдром, онкологическая хирургия.

Для цитирования: Хороненко В.Э., Абузарова Г.Р., Маланова А.С. Профилактика хронического постторакаотомического болевого синдрома в онкохирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2016; 10 (4): 273–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-273-281>

Для корреспонденции: Хороненко Виктория Эдуардовна, д.м.н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ», 125284, Москва, e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Khoronenko V.E., Abuzarova G.R., Malanova A.S.

PREVENTION OF CHRONIC THE POSTTHORACTOMY PAIN SYNDROME IN CANCER SURGERY

P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of MH of RF, 125284 Moscow

The review is concerned the actual problem – the prevention of chronic postthoractomy pain syndrome in cancer surgery. The analysis of modern investigations and trends dedicated this problem is presented. The advantages and controversies of each method of perioperative management of patients with malignant pulmonary neoplasms underwent lung resections via thoractotomy approach are reported. The authors also present their original method, which reduces two times the incidence of chronic postthoractomy pain syndrome.

Key words: chronic postthoractotomy pain, cancer surgery.

For citation: Khoronenko V.E., Abuzarova G.R., Malanova A.S. Prevention of chronic the postthoractomy pain syndrome in cancer surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)* 2016; 10(4): 273–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-273-281>

For correspondence: Viktoria E. Khoronenko, MD, PhD, DSc, The Head of the Department of anesthesiology and resuscitation, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute of MH of RF, 125284, Moscow, Russian Federation, e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 15 August 2016
Accepted 07 September 2016

Хронический послеоперационный болевой синдром является наиболее частым осложнением торакотомии. Наряду с фантомным болевым синдромом после ампутации конечности он представляет собой одну из важнейших нерешенных проблем, вызывающих беспокойство не только у пациентов, но и хирургов и анестезиологов-реаниматологов во всем мире [1–3]. После операций на легких и пищеводе хронический постторакаотомический болевой синдром (ПТБС) развивается у 30–40% больных [4, 5]. Он возникает у пациентов, перенесших сердечные, сосудистые, ортопедические и нейрохи-

рургические вмешательства, при которых все чаще используется торакотомия для обеспечения доступа. Частота возникновения ПТБС неуклонно возрастает, поскольку он развивается не только после торакотомии, но даже у больных, перенесших торакоскопические вмешательства, при которых не производят стандартную торакотомию, а площадь межреберных отверстий для установки навигационных систем минимальна.

Помимо болезненных ощущений в области торакальной раны, развитие хронического ПТБС приводит к невозможности осуществления полно-

ценного акта дыхания. В связи с резкой болью, возникающей на пике вдоха, пациенты рефлекторно задерживают дыхание, защищая себя от предстоящей боли. Подобное поведение ведет к развитию гипостатических явлений в легких, частому присоединению инфекции и в последующем развитию пневмонии [6–9].

В настоящее время конкретные механизмы ноцицепции, приводящие к стойкой хронизации боли после операционной травмы, не вполне изучены. Считается, что причиной хронической боли после торакальной хирургии может быть травма межреберных нервов, однако отчетливой корреляции между этими явлениями нет [10].

Несмотря на все большее расширение знаний в области патофизиологии и фармакологии ноцицепции, острая и хроническая послеоперационная боль продолжает оставаться серьезной проблемой. Острая хирургическая боль приводит к нарушению нормальной биомеханики легких, увеличению реакции на стресс с изменением гормональной и иммунной реакции, что способствует развитию хронической хирургической боли [1, 11], а по некоторым данным является непосредственной ее причиной [12].

К наиболее значимым факторам риска хронического ПТБС относят длительно не купируемую острую послеоперационную, нейропатическую боль, предоперационное состояние тревоги, женский пол и пожилой возраст [13–15].

Возможные источники болевой импульсации после торакальной хирургии многочисленны и включают в себя хирургический разрез, повреждение или раздражение межреберных нервов, воспаление в стенке грудной клетки, паренхиме легких и плевры. Кроме того, наличие нейропатического компонента коррелирует с более тяжелой хронической болью [3]. Хотя повреждения нервных структур были определены в качестве основного источника хронической боли, более поздние исследования показали, что хроническая боль может иметь и нейропатический, и висцеральный компоненты, т.е. возникать чаще при обширных операциях и плеврэктомии, широко распространенных в онкологической практике [15].

В патофизиологии возникновения хронического ПТБС в последние годы все большее значение предается понятию гиперальгезия. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), под гиперальгезией понимают «избыточную реакцию на умеренную ноцицептивную стимуляцию».

Первичная гиперальгезия или периферическая сенситизация являются отражением активации и сенситизации ноцицептивных А-дельта воло-

кон и терминальных окончаний полимодальных С-волокон в травмированных тканях. Основой вторичной гиперальгезии или центральной сенситизации является спинальная нейропластичность и облегчение передачи ноцицептивной информации в супраспинальные структуры [1, 2].

Первичная гиперальгезия развивается вследствие первичной активации ноцицепторов (трансдукции) в ответ на механическую, термическую или химическую стимуляцию. Под действием медиаторов боли и воспаления, которые имеют основное значение в механизмах ранних фаз первичной гиперальгезии, ноцицепторы становятся сенситизированными, они деполяризуются спонтанно или под влиянием низкопороговой стимуляции [16]. На более поздних стадиях включаются патофизиологические изменения, повреждения нейронов, эффекты эфферентной симпатической потенциации, влияние нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации, что приводит к появлению эктопических разрядов и прочим проявлениям нейрональной активности, не зависящей от внешней стимуляции.

Основой трансформации острой боли в хроническую, по мнению ряда авторов, является вторичная гиперальгезия [17]. Последняя представляет собой форму центральной сенситизации на уровне вышележащих структур нервной системы вследствие длительно существующего болевого синдрома, вызванного повреждением тканей и тканевого воспаления. В клинике она проявляется значительным усилением ответов на ноцицептивную и неноцицептивную стимуляцию неповрежденной ткани вокруг зоны операционной раны. Вторичная гиперальгезия является отражением активации и прогрессирующей сенситизации ноцицептивных специфических нейронов второго порядка, а также нейронов задних рогов спинного мозга. Кроме того, в ее формировании играет роль активация нейронов ствола головного мозга и таламуса. Указанные структуры активируются потоками ноцицептивных афферентных стимулов из поврежденных тканей. Механизмы, являющиеся основой сенситизации нейронов задних рогов спинного мозга, включают усиленную афферентную стимуляцию, феномен «взвинчивания» и долговременную потенциацию [18]. Сенситизация нейронов центральной нервной системы лежит в основе трансформации острой боли в хроническую.

В конце 80-х гг. прошлого столетия с целью предупреждения развития первичной гиперальгезии и физиологического ответа на инициацию ноцицепции (трансдукцию боли) до начала операции и кожного разреза начали вводить неопиоидные анальгетики, прежде всего нестероидные противовоспалитель-

тельные препараты [19, 20]. Внедрение такого профилактического подхода позволило снизить интраоперационную и послеоперационную потребность в опиоидных анальгетиках и уменьшить частоту развития хронического, в том числе постторако-мического болевого синдрома [21, 23].

Ряд исследователей использовали сочетанные с эпидуральной методики анестезии с целью снижения частоты развития ПТБС. Так, в работе Amr Y.M и соавт. (2010) проведено сравнение эффективности периоперационного обезбоживания в течение первых 48 ч у больных 2 групп. В 1-й группе проводилась сочетанная общая и регионарная анестезия с инициацией эпидурального блока до кожного разреза. Во 2-й группе выполнялась общая анестезия, а эпидуральная анальгезия использовалась только послеоперационно. У пациентов 1-й группы, которым проводилась ранняя инициация эпидурального блока, отмечено достоверное ($p < 0,01$) снижение интенсивности острой послеоперационной боли в области торако-томной раны в сравнении с пациентами 2-й группы, а также значительное уменьшение дозы фентанила введенного эпидурально ($208,6 \pm 49,3$ мл и $260 \pm 28,8$ мл соответственно, $p = 0,001$). Кроме того, у пациентов 1-й группы выявлены достоверно лучшие показатели функции внешнего дыхания и газового состава крови по отношению к группе сравнения [23, 46].

Аналогичные результаты со снижением частоты развития ПТБС на фоне сочетанной анестезии и продленной анальгезии описаны в работе Sentürk M. и соавт. (2002). Было проведено проспективное открытое клиническое исследование, посвященное анализу интенсивности и частоты развития ПТБС в зависимости от выбранного метода анальгезии: торакальной эпидуральной анальгезии (ТЭА), периоперационной торакальной эпидуральной анальгезии (ПТЭА) и стандартной послеоперационной анальгезии введением морфина в/в по требованию (пациент-контролируемой анальгезии – ПКА). Всего исследовано 69 пациентов. Спустя 6 мес наилучшие результаты были получены в группе ПТЭА, где частота ПТБС составила 45%, а худшие в группе, получавшей морфин в/в по требованию (частота ПТБС = 78%). Однако авторы не получили достоверных различий в послеоперационном периоде между группами пациентов, получавших ТЭА и ПКА. Хроническая боль возникала у 83% пациентов, из тех, которые имели интенсивную боль на 2-е сут после операции [20, 47].

Значительная интенсивность острого и относительно высокая частота развития хронического ПТБС в приведенных исследованиях, возможно, связаны с использованием многокомпонентного подхода к профилактике и терапии ПТБС, что не

отражает патофизиологических механизмов формирования синдрома. При многокомпонентном подходе принято сочетать методы общей анестезии с регионарной анальгезией. Желание достичь лучших результатов привело к развитию комплексного подхода, где используются регионарные методы обезбоживания в сочетании с разными комбинациями ненаркотических анальгетиков и антиконвульсантов в качестве адъювантных препаратов для более полной антиноцицептивной защиты [24].

Известно, что опиоидные анальгетики наряду с мощной антиноцицептивной защитой способствуют активации ноцицептивной системы через NMDA-рецепторы. Последние играют важную роль не только в развитии острого болевого синдрома, но и через гиперсенситизацию нейронов ЦНС обеспечивают хронизацию боли [25, 26]. Прерывание патологической цепочки на этом уровне обеспечивает улучшение результатов в лечении острого и хронического ПТБС. С целью предотвращения активации NMDA-рецепторов интраоперационно и в послеоперационном периоде показано назначение их антагонистов, в частности введение кетамина. Эффективность такого подхода к послеоперационному обезбоживанию показана во многих исследованиях [22, 26, 27, 29].

Так, например, в работе японских ученых Suzuki M. и соавт. (2006) было изучено влияние кетамина на развитие острой и хронической боли после торакотомии. Пациенты были сопоставимы по характеру вмешательств и анестезиологическому обеспечению. Всем больным проводили сочетанную общую анестезию с эпидуральным компонентом, который длился еще 2 сут после операции, для послеоперационного обезбоживания, кроме того, все больные получали НПВС. Дополнительно в исследуемой группе пациенты получали в/в кетамин 0,05 мг/кг/ч до 3-х сут после операции, а в группе контроля – раствор плацебо. Оценка уровня послеоперационной боли производили в течение 48 ч после операции, а также оценивали частоту развития ПТБС спустя 1, 3, 6 мес. На основании анализа полученных данных авторы сделали вывод, что применение кетамина улучшает результаты обезбоживания на всех этапах периоперационного периода. Тем не менее острую боль в первые 48 ч после операции отмечали 30% больных, получавших плацебо, а около 18% в обеих группах продолжали прием анальгетиков через 6 мес после операции из-за невозможности полноценного дыхания [25, 48].

В рамках концепции мультимодальности анальгезии (комплексная анестезия), т.е. использование нескольких препаратов с разными механизмами действия, интерес представляет включение в ком-

плексную схему послеоперационного обезболивания современного анальгетика центрального действия нефопама [30].

Нефопам представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров и, являясь центральным анальгетиком, обладает также спинальными и супраспинальными эффектами [28, 31, 32, 34]. Он подавляет обратный синапсомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Как показано в работах Fernandez-Sanchez M. и соавт. (2001) [35], Verleye M. и соавт. (2004) [36], нефопам через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов также изменяет глутаминергическую передачу, подавляя активность NMDA-рецепторов, т.е. обладает кетаминоподобным действием. Показано также, что раннее назначение нефопама в периоперационном периоде значительно повышает качество послеоперационного обезболивания [24, 33, 37, 38].

На настоящий момент публикаций по использованию нефопама в торакальной онкохирургии нами не найдено, однако, опубликованы исследования по его использованию в кардиохирургической практике в работе Richebé P. и соавт (2013). Авторы назначали нефопам планово на этапе индукции в анестезию в дозе 0,3 мг/кг, а затем в послеоперационном периоде в виде продленной инфузии 0,065 мг/кг/ч в течение 48 ч. В качестве опиоидного анальгетика использовали морфин по требованию пациента [39, 40, 49]. Было показано, что подобный подход позволил сократить частоту развития послеоперационной гипералгезии, однако не повлиял на интенсивность болевого синдрома и потребность в морфине [16, 41].

Недостаточный анальгетический эффект нефопама связан, по-видимому, с несоблюдением принципа мультимодальности, так как в последующих исследованиях авторов сочетанное применение нефопама с НПВС показало положительные результаты.

В работе отечественных исследователей Еременко А.А. и соавт. (2013) комбинация кетопрофена и нефопама 120 мг/сут для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных показала высокую эффективность. Однако авторы не ставили целью изучение хронического ПТБС и, ввиду особенностей оперативных вмешательств в кардиохирургии, не использовали эпидуральную блокаду и адьювантные средства для улучшения результатов послеоперационного обезболивания [51].

В последние годы с целью профилактики и те-

рапии хронического ПТБС наряду с регионарным компонентом анестезии, антагонистами NMDA-рецепторов и НПВС все чаще используются адьювантные препараты. Особый интерес среди них представляют антиконвульсанты последнего поколения – габапентиноиды (прегабалин и габапентин) [42], изначально применяемые для терапии нейропатической боли различного генеза. В известной работе Yoshimura N. и соавт. (2015) пациентам после торакотомии в послеоперационном периоде на фоне эпидуральной анальгезии дополнительно перорально давали 2 препарата. В контрольной группе это был комплексный препарат кодеин 20 мг + ацетоминофен 400 мг в сут, а в группе исследования пациенты получали эпидуральную анальгезию и капсулы прегабалина 75 мг в сут. На 2-й нед при оценке болевого синдрома в состоянии покоя показатели интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у пациентов контрольной группы были вдвое выше, чем в группе, получавшей прегабалин (29,5 в контрольной группе и 16,3 в группе прегабалина ($p = 0,02$). Боль при кашле оценивалась 45,2 и 28,8 соответственно ($p = 0,02$). Авторы показали значимое снижение интенсивности острой боли и частоты развития хронического ПТБС до 12% в группе, получавшей антиконвульсант прегабалин, что в 4 раза ниже, чем в группе контроля (52%) [43, 50].

В 2015 г. Brulotte V. и соавт. в своей работе показали, что применение прегабалина в суточной дозе 300 мг в сочетании с эпидуральной симпатической блокадой после торакотомии не снижало частоту развития ПТБС, но позволило снизить потребность в опиоидных анальгетиках, а также способствовало снижению частоты развития тяжелого и средней степени тяжести острого болевого синдрома [52].

Таким образом, логичным является предположение, что включение в послеоперационную схему обезболивания ненаркотических анальгетиков и антагонистов NMDA-рецепторов позволит воздействовать более полноценно на все звенья механизма развития ПТБС и улучшит результаты его профилактики в отдаленном периоде [44, 45].

Проведенный анализ современных научных публикаций по профилактике и терапии ПТБС доказывает, что на сегодняшний день не существует достаточно эффективного способа профилактики и лечения ПТБС, а проблема требует дальнейшего изучения. Опираясь на знание механизмов патогенеза формирования острой и хронической боли, накопленный мировой опыт и собственные исследования последних лет, нами предпринята попытка разработки оптимального алгоритма с использованием принципа мультимодальности и новых препаратов.

Алгоритм создан с целью полноценного контроля боли в послеоперационном периоде, а также снижению частоты развития хронического ПТБС в отдаленном периоде у пациентов после торакотомии по поводу злокачественных новообразований органов грудной полости. Исходя из мультимодального подхода к профилактике и лечению ПТБС, в периоперационном периоде был использован ряд специальных фармакологических средств, каждое из которых влияет на определенное звено патогенеза ПТБС, а именно антиконвульсант последнего поколения, НПВС, местный анестетик, антагонист NMDA-рецепторов, неопиоидный анальгетик центрального действия.

Использование подобного подхода в МНИОИ им. П.А. Герцена позволило уменьшить частоту развития острого постторакаотомического болевого синдрома до 25%, его интенсивность уменьшить до 20–25 баллов по 100-балльной визуально-аналоговой шкале, снизить послеоперационную потребность в опиоидных анальгетиках почти в 3 раза, уменьшить частоту развития хронического ПТБС до 15%, что в 2 раза ниже, чем показано в аналогичных исследованиях.

Приводим два примера клинического использования разработанного алгоритма профилактики и лечения ПТБС.

Больной С. 55 лет, масса тела 86 кг, рост 182 см. С диагнозом центральный рак верхней доли левого легкого II A стадии, $T_1N_1M_0$, поступил для выполнения хирургического лечения. Сопутствующие заболевания: ХОБЛ: хронический бронхит, ДН1; ИБС: артериальная гипертензия II стадии, 3 степени, риск 3; варикозная болезнь вен нижних конечностей; хронический лимфолейкоз. Физический статус ASA III. Операция – верхняя лобэктомия слева, краевая резекция легочной артерии, расширенная медиастинальная лимфаденэктомия.

На этапе подготовки, за сут до операции, с целью профилактики острого и хронического болевого синдрома пациент получил антиконвульсант прегабалин в дозе 150 мг (по 75 мг 2 раза/сут) перорально. Для обеспечения психологического комфорта и сохранения режима сна и бодрствования в 22:00 – диазепам 10 мг и циклобарбитал 100 мг перорально.

В день операции в профильном отделении за 2 ч до операции пациент получил перорально прегабалин 75 мг.

В операционной выполнена катетеризация эпидурального пространства на уровне Th_5 - Th_6 , катетер проведен краниально на 4 см и начата инфузия трехкомпонентной смеси (ропивакаин 3 мг/мл + фентанил 4 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл) со скоростью 15 мл/ч.

Индукция анестезии: пропофол 200 мг, фентанил 0,2 мг, рокурония бромид 50 мг. С целью предотвращения активации NMDA-рецепторов, лежащей в основе формирования острой и хронической боли, на этапе индукции в/в введен кетамин 25 мг.

Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлурана 0,8 МАК в кислородно-воздушной смеси FiO_2 40%, в/в введением фентанила 0,00004 мг/кг/ч, инфузией кетамина 0,001 мг/кг/ч, рокурония бромида 0,3 мг/кг/ч. С помощью шприцевого насоса в эпидуральное пространство вводили трехкомпонентную смесь (ропивакаин 3 мг/мл + фентанил 4 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл), через 40 мин после начала инфузии скорость введения снижена с 15 до 6 мл/ч.

По окончании оперативного вмешательства непрерывная инфузия кетамина была прекращена. За 40 мин до окончания операции пациенту введен нефопам 20 мг в/м, который помимо блокады NMDA-рецепторов, активизирует тормозные серотонинергические и норадренергические влияния на ноцицептивную систему, что является эффективным способом профилактики острого ПТБС.

Длительность операции составила 3 ч 05 мин. Течение анестезии характеризовалось стабильными показателями гемодинамики и газообмена: АД 120–90/74–52 мм рт.ст., ЧСС 55–65 мин⁻¹, PO_2 капиллярной крови 90–100 мм рт.ст, PCO_2 – 34–36 мм рт.ст., ВЕ от 0,6 до –1,1. Кровопотеря составила 300 мл, диурез 200 мл, объем в/в инфузии 2000 мл.

В послеоперационный период с целью профилактики острого и минимизации предпосылок к развитию хронического ПТБС в течение 2 сут в эпидуральное пространство продолжали инфузию смеси ропивакаин 2 мг/мл + фентанил 4 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл со скоростью введения 4 мл/ч, с последующей заменой смеси на 0,2% ропивакаина и продленной инфузией до 5 сут со скоростью 6 мл/ч. С первых сут послеоперационного периода к терапии добавлен НПВС – лорноксикам 8 мг в/в 2 раза/сут и продолжено плановое назначение прегабалина 75 мг – 2 раза/сут в течение 5 сут.

Следует отметить, что послеоперационный период протекал без осложнений. Эпидуральный катетер удален на 6-е сут. Оценка интенсивности ПТБС выполнялась с использованием 100 мм визуально-аналоговой шкалы. Регистрация результатов оценки ПТБС осуществлялась по прибытии в ОРИТ и далее каждый час в течение первых сут, каждые 2 ч в течение 2 и 3 сут, каждые 3 ч на 4-е и 5-е сут.

Согласно полученным данным, у пациента не развился острый ПТБС, что способствовало ранней активизации и быстрому восстановлению полноценной экскурсии грудной клетки по данным

флоуметрии. Отсутствие острой боли в ранний послеоперационный период способствовало быстрому восстановлению привычного режима сна и бодрствования. Начиная с первых сут после операции, пациент проводил ночь спокойно, без эпизодов пробуждения из-за боли. Отсутствие жалоб на болевые ощущения позволило полностью отказаться от использования опиоидных анальгетиков (таких как трамадол или тримеперидин) у данного пациента, а также не потребовало коррекции анальгетической терапии. При телефонном опросе пациента через 1, 3 и 6 мес после операции (сроки были приняты как точки оценки наличия хронического ПТБС) он не жаловался на наличие болевого синдрома и отрицал прием обезболивающих препаратов.

Больной Г. 64 лет, масса тела 76 кг, рост 176 см, поступил в институт с диагнозом периферический рак верхней доли левого легкого III стадии, $T_4N_2M_0$. Сопутствующие заболевания: ХОБЛ: хронический бронхит, ДН1; ИБС: артериальная гипертензия II стадии, 2 степени, риск 2; сахарный диабет II типа. Физический статус ASA III. Операция – верхняя лобэктомия слева с резекцией и пластикой легочной артерии, расширенная медиастинальная лимфаденэктомия.

Предоперационная подготовка пациента осуществлялась по той же схеме, что и у предыдущего больного. За сут и в день операции проводилась профилактика развития острого и хронического болевого синдрома прегабалином (75 мг 2 раза/сут перорально), накануне операции в 22:00 назначали диазепам 10 мг и циклобарбитал 100 мг перорально.

Анестезиологическое обеспечение осуществлялось по принятой в институте методике с использованием сочетанной общей и эпидуральной анестезии. Эпидурально до начала индукции анестезии инфузия смеси ропивакаин 3 мг/мл + фентанил 4 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл со скоростью 15 мл/ч. Индукция анестезии: пропофол 200 мг, фентанил 0,2 мг, рокурония бромид 50 мг и кетамин 25 мг. Поддержание анестезии с использованием ингаляционного анестетика севофлурана 0,8 МАК в кислородно-воздушной смеси FiO_2 40%, в/в введения фентанила 0,00004 мг/кг/ч, кетамин 0,001 мг/кг/ч, рокурония бромида 0,3 мг/кг/ч и продленной инфузии в эпидуральное пространство трехкомпонентной смеси (состав которой описан выше) со скоростью 6 мл/ч. За 40 мин до окончания операции пациенту введен нефопам 20 мг.

Длительность операции 3 ч 20 мин. Течение анестезии характеризовалось стабильными показателями гемодинамики и газообмена: АД в пре-

делах 115–90/70–54 мм рт.ст., ЧСС 50–60 мин⁻¹, PO_2 капиллярной крови 85–98 мм рт.ст, PCO_2 36–39 мм рт.ст., ВЕ от 0,4 до –1,8. Кровопотеря составила 350 мл, диурез 200 мл, объем в/в инфузии 2000 мл.

Ведение послеоперационного периода было направлено на предотвращение развития острого и профилактику хронического ПТБС. С этой целью, основываясь на принципе мультимодальности, использовали продленную симпатическую блокаду – инфузия в эпидуральное пространство трехкомпонентной смеси (ропивакаин 2 мг/мл + фентанил 4 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл) в первые 2 сут со скоростью введения 4 мл/ч, с последующей заменой смеси на 0,2% ропивакаин со скоростью 6 мл/ч. С первых сут осуществлялось плановое в/в введение НПВС лорноксикама 8 мг 2 раза/сут и пероральный прием прегабалина по 75 мг 2 раза/сут в течение последующих 5 сут.

Регистрация послеоперационных событий проводилась аналогично предыдущему примеру. Через 4 ч после окончания операции пациент пожаловался на болевые ощущения в зоне операции средней интенсивности (60 мм ВАШ), к терапии добавлен нефопам 20 мг 2 раза/сут в течение 5 сут. В дальнейшем, при опросе пациента в реперных точках, жалоб на болевые ощущения не было.

Достигнутый адекватный контроль острой послеоперационной боли позволил отказаться от применения опиоидных анальгетиков, что способствовало быстрому восстановлению полноценной экскурсии грудной клетки, нормализации режимов сна и бодрствования и ранней активизации больного. Эпидуральный катетер был удален на 6-е сут. При телефонном опросе пациент отмечал полное отсутствие болевого синдрома и отрицал прием обезболивающих препаратов через 1, 3 и 6 мес после операции. Таким образом, своевременное и патогномичное лечение острого болевого синдрома позволило избежать его хронизации и развития ПТБС.

Всестороннее изучение механизмов формирования острой и хронической боли, а также появление новых фармакологических средств позволяет расширить возможности мультимодального подхода, воздействуя на все звенья ноцицептивного пути, способствует снижению риска развития хронического постторакаотомического болевого синдрома, улучшению результатов лечения и реабилитации больных после торакаотомии, повышает их качество жизни.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Rogers M., Henderson L., Mahajan R., Duffy J. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18:711–6.
- Wildgaard K., Ravn J., Kehlet H., Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2014; 61(2): 101–11.
- Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Targeted Intraoperative Radiotherapy and Persistent Pain After Treatment. In: Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. *Targeted Intraoperative Radiotherapy in Oncology.* Springer Berlin Heidelberg; 2014.
- Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31: 47–52.
- Macrae W.A. Chronic post-surgical pain: 10 years on Article in BJA. *British Journal of Anaesthesia.* 2008; 101(1): 77–86.
- Гологорский В.А., Стамов В.И., Лапшин И.Ю. Критерии прекращения ИВЛ после плановых и экстренных хирургических вмешательств. *Анест. и реаним.* 1997; 2: 4–10.
- Горшков В.Ю. Хирургическое лечение распространённого рака легкого. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии; 2000.
- Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. Справочник для врачей. СПб: Деан; 2000.
- Leo F, Venissac N, Pop D, Anziani M. et al. Anticipating pulmonary complications after thoracotomy: the FLAM Score. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2006; 34(1): 164–72.
- Matsutani N., Dejima H., Takahashi Y. et al. Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg. Today.* 2015; 45(11): 1411–6.
- Twijnstra A.R.H., Dahan A., ter Kuile M.M. et al. Nociceptive and stress hormonal state during abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy as predictors of postoperative pain perception. *Gynecol. Surg.* 2013; 10(1): 45–50.
- Reuben S.S., Yalavarthy L. Preventing the development of chronic pain after thoracic surgery. *Cardiothorac Vasc. Anesth.* 2008; 22: 890–903.
- Caumo W., Schmidt A. P., Schneider C. N. et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46 (10): 1265–71.
- Searle R.D, Simpson M.P, Simpson K.H, Milton R, Bennett M.I. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact. Cardiovasc. Thorac Surg.* 2009; 6: 999–1002.
- Merskey H., Bogduk H. Classification of chronic pain. In: Merskey H, Bogduk H, eds. *Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed.* Seattle: IASP Press. 1994: 143–144.
- Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии. *Анест. и реаним.* 1998; 5: 11–5.
- Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома: патогенетические основы и клиническое применение. Автореферат дисс... М.; 2000.
- Осипова Н.А., Петрова В.В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М.: МИА; 2013.
- Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Гриненко Т.Ф., Гурьянов В.А. и др. Анестезиология и интенсивная терапия: Практическое руководство. М.: Литтерра; 2006.
- Xuerong Y., Yuguang H., Xia Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth. Analg.* 2008; 107: 2032–7.
- Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 1636–43.
- Горобец Е.С., Зотов А.В., Кононенко А.П. Эпидуральная блокада как компонент анестезии при онкологических операциях на легких. В книге: Регионарная анестезия и лечение боли. Тематический сборник. Москва-Тверь: Триада; 2004: 116–22.
- Климчук Л.В. Опыт применения акупана для профилактики послеоперационной дрожи после хирургических вмешательств в онкологии. *Медицина неотложных состояний.* 2013; 2: 85–8.
- Осипова Н.А. Береснев В.А., Петрова В.В. Мультиמודальная системная фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома. *Consilium Medicum.* 2001; 9: 32–8.
- Осипова Н.А., Петрова В.В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М.: МИА; 2013.
- Argiriadou H., Himmelseher S., Papagiannopoulou P. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+ ketamine. *Anesth. Analg.* 2004; 98(5): 1413–8.
- Laulin J.-P., Maurette P., Rivat C. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1263–9.
- Овечкин А.М. Кетамин и послеоперационная боль или новый взгляд на старый препарат. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2010; 4 (1): 5–13.
- Хороненко В.Э., Петрова В.В., Стенина И.И. Нефопам как средство профилактики острой опиоидной толерантности и лечения послеоперационного болевого синдрома в онкохирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; 8 (2): 26–30.
- Андрющенко В.П., Маглеванный В.А., Куновский В.В. Акупан®: принципиально новый подход к купированию острого болевого синдрома (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний.* 2013; 49(2): 9–12.
- Овечкин А.М. Роль и место нефопама (акупана) в схемах мультиמודальной послеоперационной аналгезии (обзор литературы). Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011; 5 (4): 5–12
- Delage N., Maaliki H., Beloenil H. et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology.* 2005; 102 (6): 1211–6.
- Еременко А.А., Сорокина А.С., Павлов М.В. Анестезиологическая защита пациента при общих онкологических операциях. М.: Медицинская технология; 2010. 21 с.
- Mimoz O., Incagnoli P., Josse C. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia.* 2001; 56: 520–5.
- Fernandez-Sanchez M.T., Diaz-Trelles R., Groppetti A. et al. Novel effect of nefopam preventing cGMP increase, oxygen radical formation and neuronal death induced by veratridine. *Biol. Reprod. (Paris).* 2011; 40: 137–43.
- Verleye M. et al. Nefopam blocks voltage sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 2004; 1013(2): 249–55.
- DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 836–41.
- Richebe P., Picard W., Rivat C., Jelacic S. et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 3: 427–35
- Oderda G., Evans S., Lloyd J. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 276–83.
- Wheeler T., McGorray S., Dolce C., Taylor M., King G. Effectiveness of early treatment of Class II malocclusion. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2002; 121: 9–17.
- Chia Y., Liu K., Wang J. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anaesth.* 1999; 46: 872–7.
- Wesche D., Bockbrader H. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin, Leven TL. Summary of new drug applications and biologic license applications submitted to the Food and Drug Administration: Pregabalin-Pfizer. *Advances in Pharmacy.* 2004; 2(2): 185–6.
- Yaksh T.L. Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *J. Pain.* 2006; 7: S13–S30.
- Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. Регио-

нарная анестезия и лечение острой боли. 2006; 1 (0): 61–74.

45. Dolin S. J., Cashman J. N., Bland J. M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 89: 409–23.
46. Amr Y.M., Yousef A.A., Alzefrawy A.E. et al. Effect of preincisional epidural fentanyl and bupivacaine on postthoracotomy pain and pulmonary function. *Ann. Thorac Surg*. 2010; 89 (2): 381–5.
47. Sentürk M., Ozcan P.E., Talu G.K. et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002; 94(1): 11–5.
48. Suzuki M., Haraguti S., Sugimoto K., Kikutani T., Shimada Y., Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 2006; 105(1): 111–9.
49. Richebé P., Picard W., Rivat C. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth*. 2013; 27(3): 427–35.
50. Еременко А.А., Сорокина А.С., Павлов М.В. Комбинации кетопрофена и нефопама для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных. *Анест. и реаним.* 2013; 5: 5–11.
51. Yoshimura N., Iida H., Takenaka M. et al. Effect of Postoperative Administration of Pregabalin for Post-thoracotomy Pain: A Randomized Study. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth*. 2015; 29(6): 1567–72.
52. Brulotte V., Ruel M.M., Lafontaine E., Chouinard P., Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2015; 40 (3): 262–9.

REFERENCES

1. Rogers M., Henderson L., Mahajan R., Duffy J. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2000; 18: 711–6.
2. Wildgaard K., Ravn J., Kehlet H. Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2014; 61(2): 101–11.
3. Wildgaard K., Ravn J., Kehlet H. Targeted Intraoperative Radiotherapy and Persistent Pain After Treatment. In: Wildgaard K., Ravn J., Kehlet H. *Targeted Intraoperative Radiotherapy in Oncology*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.
4. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? *Reg. Anesth. Pain Med*. 2006; 31: 47–52.
5. Macrae W.A. Chronic post-surgical pain: 10 years on Article in BJA. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101(1): 77–86.
6. Gologorskiy V.A. Criteria for quitting ALV after elective emergency surgery *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1997; 2: 4–10. (in Russian)
7. Gorshkov V.U. *Surgical treatment of spread lung cancer*. Nizhniy Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii, 2000. Kostjuchenko A.L., Filin V.I. Neotlozhnaja pankreatologija. Spravochnik dlja vrachej. Izdatel'stvo: Dean ISBN: 5–88977-065-9, 2000. (in Russian)
8. Kostyuchemko A.L., Filin V.I. *Urgent pancreatology. Handbook for physicians*. Saint-Petersburg: Dean; 2000. (in Russian)
9. Leo F., Venissac N., Pop D., Anziani M., et al. Anticipating pulmonary complications after thoracotomy: the FLAM Score. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2006; 34(1): 164–72.
10. Matsutani N., Dejima H., Takahashi Y. et al. Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg. Today*. 2015; 45(11): 1411–6.
11. Twijnstra, A.R.H., Dahan, A., ter Kuile, M.M. et al. Nociceptive and stress hormonal state during abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy as predictors of postoperative pain perception. *Gynecol.Surg*. 2013; 10(1): 45–50.
12. Reuben S.S., Yalavarthy L. Preventing the development of

chronic pain after thoracic surgery. *Cardiothorac Vasc. Anesth*. 2008; 22: 890–903.

13. Caumo W., Schmidt A.P., Schneider C.N. et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2002; 46 (10): 1265–71.
14. Searle R.D., Simpson M.P., Simpson K.H., Milton R., Bennett M.I. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact. Cardiovasc. Thorac Surg*. 2009; 6: 999–1002.
15. Merskey H., Bogduk H. Classification of chronic pain. In: Merskey H, Bogduk H, eds. *Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press. 1994: 143–4.
16. Osipova N.A. Antinociceptive components of general anesthesia and postoperative analgesia. *Anesteziologiya. i reanimatologiya*. 1998; 5: 11–5. (in Russian)
17. Ovechkin A.M. *Prophylaxis of postoperative pain syndrome: pathogenetic base abd clinical applications*. Thesis of diss. ... Moscow; 2000. (in Russian)
18. Osipova N.A., Petrova V.V. *Pain in surgery. Means and ways to protect*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
19. Gelfand B.R., Kirienko P.A., Grinenko T.F., Gur'janov V.A. et al. Anesthesiology and intensive therapy: Practical guidelines. Moscow: Litterra, 2006. (in Russian)
20. Xuerong Y., Yuguang H., Xia Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth. Analg*. 2008; 107: 2032–7.
21. Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth.Analg*. 2010; 110: 1636–43.
22. Gorobets E.S., Zotov A.V., Kononenko L.P. Epidural block as a component of anesthesia in oncologic surgery on lungs. In: *Regional anesthesia and pain management. Thematical collection*. Moscow–Tver': Triada; 2004: 116–22. (in Russian)
23. Klimchuk L.V. An experience of applying of acupan for prophylaxis of postoperative shivering after surgery oncology. *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; 2: 85–8. (in Russian)
24. Osipova N.A., Beresnev V.A., Petrova V.V. Multimodal systemic pharmacotherapy of postoperative pain syndrome. *Consilium Medicum*. 2001; 9: 32-8. (in Russian)
25. Osipova N.A., Petrova V.V. *Pain in surgery. Means and ways to protect*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
26. Argiriadou H., Himmelseher S., Papagiannopoulou P. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+ ketamine. *Anesth. Analg*. 2004; 98(5): 1413–8.
27. Laulin J.-P., Maurette P., Rivat C. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth. Analg*. 2002; 94: 1263–9.
28. Ovechkin A.M. Ketamin and postoperative pain or new sigfr to the old drug. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2010; 4 (1): 5–13. (in Russian)
29. Khoronenko V.E., Petrova V.V., Stenina I.I. Nefopam as a mean of prophylaxis of acute opioid tolerance and treatment of postoperative pain in oncosurgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 2: 26–30 (in Russian)
30. Andriuschenko V.P., Maglevannyj V.A., Kunovskij V.V. Acupan®: a Brand New Approach to the Relief of Acute Pain Syndrome (Literature Review) *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; 2: 9–12. (in Russian)
31. Ovechkin A.M. The role and place of nefopam (acupan) in schemes of multimodal postoperative analgesia (literature review). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2001; 5 (4): 5–12. (in Russian)
32. Delage N., Maaliki H., Beloenil H. et al. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology*. 2005; 102 (6): 1211–6.
33. Eremenko A.A., Sorokina A.S., Pavlov M.V. Anesthesiological protection of patient in general oncologic surgery. *Medicinskaya tekhnologiya*. Moscow; 2010. (in Russian)
34. Mimoz O., Incagnoli P., Josse C. Analgesic efficacy and safety of

- nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*. 2001; 56: 520–5.
35. Fernandez-Sanchez M.T., Diaz-Trelles R., Groppetti A. et al. Novel effect of nefopam preventing cGMP increase, oxygen radical formation and neuronal death induced by veratridine. *Biol. Reprod. (Paris)*. 2011; 40: 137–43.
 36. Verleye M. et al. Nefopam blocks voltage sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res*. 2004; 1013(2): 249–55.
 37. DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 836–41.
 38. Richebe P., Picard W., Rivat C., Jelacic S. et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 3: 427–35
 39. Oderda G., Evans S., Lloyd J. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 276–83.
 40. Wheeler T., McGorray S., Dolce C., Taylor M., King G. Effectiveness of early treatment of Class II malocclusion. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2002; 121: 9–17.
 41. Chia Y., Liu K., Wang J. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anaesth.* 1999; 46: 872–7.
 42. Wesche D., Bockbrader H.A. pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin, Levien TL. Summary of new drug applications and biologic license applications submitted to the Food and Drug Administration: Pregabalin-Pfizer. *Advances in Pharmacy*. 2004; 2(2): 185–6.
 43. Yaksh T.L. Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *J. Pain*. 2006; 7: S13–S30.
 44. Ovechkin A.M., Sviridov S.V. Postoperative pain and analgesia: up-to-date status of the problem. Posleoperacionnaja bol' i obezbolevanie: sovremennoe sostojanie problemy. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2006 1(0): 61–74. (in Russian)
 45. Dolin, S.J., Cashman, J.N., Bland, J.M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 89: 409–23.
 46. Amr Y.M., Yousef A.A., Alzeftawy A.E. et al. Effect of preincisional epidural fentanyl and bupivacaine on postthoracotomy pain and pulmonary function.. *Ann. Thorac Surg*. 2010; 89 (2): 381–5.
 47. Sentürk M., Ozcan P.E., Talu G.K. et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg.* 2002; 94 (1):11–5.
 48. Suzuki M., Haraguti S., Sugimoto K., Kikutani T., Shimada Y., Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 2006 ; 105(1): 111–9.
 49. Richebé P., Picard W., Rivat C. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth.* 2013; 27(3): 427–35.
 50. Eremenko A.A., Sorokina L.S., Pavlov M.V. Combinations of ketoprofen and nefopam for providing of postoperative analgesia with minimal consumption of narcotic analgesics in cardio-surgical patients. *Anesthesiologiya i Reanimatologiya*. 2013; 5: 5–11. (in Russian)
 51. Yoshimura N., Iida H., Takenaka M. et al. Effect of Postoperative Administration of Pregabalin for Post-thoracotomy Pain: A Randomized Study. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth.* 2015; 29(6): 1567–72.
 52. Brulotte V., Ruel M.M., Lafontaine E., Chouinard P., Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2015; 40 (3): 262–9.

Поступила 15.08.2016
Принята к печати 07.09.2016