Эволюция подходов в лечении острого болевого синдрома (обзор)

М. С. Ветшева, д.м.н, проф.¹

О. Л. Подкорытова, к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 2²

В. О. Чураков, аспирант кафедры¹

А. Д. Душкин¹

М. П. Головащенко³

¹Кафедра анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

³Московский научно-исследовательский институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

Evolution of approaches in treatment of acute pain syndrome (review)

M.S. Vetsheva, O.L. Podkorytova, V.O. Churakov, A.D. Dushkin, M.P. Golovashchenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen — a Branch of the National Medical Radiological Research Centre; Moscow, Russia

Резюме

В последние годы лечение острого болевого синдрома рассматривается как самостоятельное направление в анестезиологии и реаниматологии. Активно внедряются новые схемы послеоперационного обезболивания и разработанные фармакологами новые препараты. Одной из новых схем обезболивания является контролируемая пациентом анальгезия (КПА) или анальгезия по требованию. Развитие концепции *fast track surgery*, одного из самых широко обсуждаемых направлений развития инновационных технологий современной хирургии, с точки зрения анестезиолога-реаниматолога, приводит к минимизации стрессовой реакции организма на хирургическую агрессию на всех этапах периоперационного периода. Все чаще используется метод *preemptive analgesia*, основанный на применении анальгетиков до начала операции, что позволяет предотвратить возникновение периферической и центральной сенситизации.

Ключевые слова: боль, предоперационный стресс, депрессия, тревожность, стрессовые инсомнии, премедикация, методы обезболивания, неэффективная анальгезия, острый и хронический болевой синдром, превентивная анальгезия, *fast track surgery*, быстрый путь в хирургии, ERAS-протоколы, генетические исследования, мультидисциплинарный и индивидуальный подход.

Summary

In recent years, the treatment of acute pain syndrome has been considered as an independent direction in anesthesiology and intensive care. New schemes of postoperative analgesia and new drugs developed by pharmacologists are actively being introduced. One of the newer regimens for pain relief is patient-controlled analgesia (CPA) or on-demand analgesia. The development of the concept of *fast track surgery*, one of the most widely discussed areas for the development of innovative technologies in modern surgery, from the point of view of the anesthesiologist of the resuscitation specialist, minimizes the stress response of the body to surgical aggression at all stages of the perioperative period. Increasingly, the method of *preemptive analgesia* is used more widely, based on the use of analgesics before the start of the operation, which helps to prevent the occurrence of peripheral and central sensitization.

Key words: pain, preoperative stress, depression, anxiety, stress insomnia, premedication, analgesia methods, ineffective analgesia, acute and chronic pain syndrome, preventive analgesia, *fast track surgery*, ERAS accelerated recovery from surgery, genetic research, multidisciplinary and individual approach.

Повышение интереса к вопросу лечения острого болевого синдрома (ОБС), к которому относится и послеоперационный болевой синдром, отмечается с каждым годом. Многолетняя история анестезии и анальгезии достигла больших успехов благодаря фундаментальным исследованиям в области нейрофизиологии и фармакологии, клинических дисциплин по проблеме боли. В отечественной и зарубежной литературе этому вопросу уделяется огромное внимание, а фармакотерапия ОБС может рассматриваться как самостоятельное направление в анестезиологии и реаниматологии [1, 2, 3].

Последние десятилетия в литературе большое внимание уделяют оценке эффективности послеоперационного обезболивания. Уже в 90-х годах в публикациях ведущих ученых разных стран отмечено неэффективное послеоперационное обезболивание после различных хирургических вмешательств. В совокупности результаты исследований показывают, что от 33 до 75 % больных, перенесших хирургические вмешательства, жалуются на боль в послеоперационном периоде, несмотря на проводимую обезболивающую терапию [4, 5, 6].

Несмотря на то что все эти годы ведущие специалисты в области анестезиологии и реаниматологии проводили активную работу и внедряли новые схемы послеоперационного обезболивания на основе вновь открывшихся механизмов антиноцицептивной защиты, внедрения разработанных фармакологами новых препаратов, результаты эффективности послеоперационной анальгезии в целом мало изменились [5, 7, 8, 9, 10]. В литературе, посвященной обезболиванию в послеоперационном периоде в 2000-х годах, существуют данные о том, что до 35 % пациентов,

перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли. При этом в 45–50 % случаев интенсивность боли является средней и высокой, а 15–20 % пациентов отмечают, что интенсивность боли превысила ожидавшуюся ими [11, 12, 13, 14, 15].

Как известно, в 80–90-х годах прошлого столетия предпочтение отдавалось наркотическим анальгетикам, однако эффективность обезболивания при традиционном назначении опиатов и опиоидов в качестве монотерапии не превышает 25–30 %. По мнению ведущих специалистов, одной из основных причин неадекватного обезболивания является рутинное применение опиоидных анальгетиков «при болях» или в виде плановых инъекций в стандартных дозах, которые, по данным исследований, у 36–59 % пациентов оказываются недостаточными [16]. Затем стали разрабатываться такие варианты обезболивания, как контролируемая пациентом анальгезия (КПА), анальгезия по требованию [17]. Анальгезия, контролируемая пациентом (Patient Controlled Analgesia, PCA) или обезболивание «по требованию», считалась альтернативой традиционно применяемому «по показаниям» или плановому назначению анальгетика. Следует заметить, что обезболивание по требованию пациентов в разных группах людей значительно отличалось. Так, например, некоторые пациенты, у которых уже перед операцией на этапе обследования и подготовке к хирургическому лечению доминирует страх, даже не столько перед самой операцией, а перед болью, которая может проявляться в послеоперационном периоде, могут значительно чаще просить персонал о введении препаратов для обезболивания. Ряд пациентов, опасаящихся привыкания к наркотическим анальгетикам и побочных эффектов при введении других анальгетических препаратов, доводят себя до развития значительно выраженного болевого синдрома. Однако в настоящее время всем хорошо известно, что обезболивания достичь гораздо труднее, если ощущение боли уже сформировалось. Не следует сбрасывать со счетов и тот факт, что около 15–25 % пациентов хирургических стационаров мало или полностью нечув-

ствительны к опиатам и опиоидам, поэтому у этой категории пациентов монотерапия вышеуказанными препаратами не позволяет добиться анальгетического эффекта, а при сочетании опиатных анальгетиков с другими лекарственными средствами с обезболивающими свойствами не оказывает достаточной степени обезболивания [18, 19]. Также следует помнить, что введение наркотических анальгетиков во время операции и в послеоперационном периоде может вызывать развитие опиоидиндуцированной гипералгезии, также опиоиды могут вызывать острую толерантность из-за десенситизации опиоидного рецептора [20].

Говоря о перспективном методе КПА [21], следует отметить, что с использованием начальной дозы или, как принято говорить, насыщающей дозы, с переходом на постоянное введение препарата с дополнительными болюсными дозами при использовании пациентом пульта у некоторых больных не всегда удается добиться эффективной анальгезии, а при отсутствии дотации препарата при использовании кнопки на пульте в связи с локаут-интервалом может вызывать у них тревогу или беспокойное поведение.

Следует думать, что такие подходы к послеоперационному обезболиванию не всегда могут быть достаточно эффективны для всех больных, поэтому они вряд ли всегда будут оправданы, поскольку восприятие болевого воздействия зависит от многих факторов, таких как тип высшей нервной деятельности, воспитание, болевые пороги, (то есть индивидуальные особенности), зона операции, травматичность, рефлексогенность, длительность, от которых полностью зависит вид болевого синдрома или их сочетание. Современные данные о механизмах ноцицептивных реакций хорошо известны, как и четыре физиологических процесса, составляющих ноцицепцию, однако ключевым, определяющим и финальным процессом является перцепция, при котором полученная информация взаимодействует с физиологическими особенностями индивидуума и создает конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль [1, 2]. Поэтому, прежде чем останавливаться на дальнейших, довольно

прогрессивных направлениях в послеоперационной анальгезии, следует более детально обсудить истинное состояние пациентов, которым показано хирургическое лечение.

Психоэмоциональное состояние пациента перед операцией определяется, как было указано выше, его индивидуальными особенностями и может проявляться переживаниями, тревожностью и скрытой раздражительностью или депрессией. Как известно, тревога в норме — это защитная реакция, однако она может приводить к бессоннице, астении, повышенной утомляемости, психологическому перенапряжению. После установки диагноза даже обстоятельная беседа с врачом, объяснение хода операции и дальнейшего, положительного прогноза не у всех пациентов позволяют избежать тревожного состояния. Мысли о возможных осложнениях со стороны операции или анестезии, боязнь боли и ряд других не позволяют пациентам с высокой степенью тревожности адаптироваться к предоперационному стрессу [22, 23, 24].

Считают, что для исследования оценки эмоционального состояния пациентов можно использовать опросник Спилбергера, для определения уровня личностной и реактивной тревожности, депрессии — тест-опросник Бека, тест Леонгарда, методику, позволяющую проводить многостороннее исследование личности. Опросник Плутчика и тест Хейма позволяют получить информацию о состоянии механизмов адаптации, в том числе и психологической защиты [25]. Однако наиболее часто принято использовать шкалу оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). HADS — это вопросник, состоящий из 14 пунктов, который предназначен для самостоятельного выбора ответов, он необходим для скрининга пациентов на наличие тревоги и депрессии [26, 27, 28, 29].

Исследования, которые выполнены в разных странах и клиниках, на значительном клиническом материале подтвердили наличие тревоги и депрессии у пациентов, посещавших клиники [30]. Подтверждено, что депрессия и тревога напрямую связаны с усилением послеоперационной боли, а у пациен-

тов онкологических клиник — с более высокой интенсивностью боли и потребностью в препаратах для обезболивания [23, 24, 31]. Таким образом, по результатам исследований, авторы заключают, что психическое состояние (депрессия, тревога и др.) является основным предиктором выраженности послеоперационной боли [32, 33, 34]. Также на основании проведенной работы исследователи считают, что послеоперационная депрессия в значительной степени связана с увеличением долгосрочной летальности и повышением общей летальности в 2–3 раза [35, 36]. Предполагаемые механизмы, с помощью которых эмоциональные факторы влияют на восприятие боли, включают изменения в нейропластичности головного мозга, вовлечение сети нейронов, а также возможную генетическую предрасположенность [37, 38]. Депрессии и тревоги перед операцией сопровождаются нарушением сна, что также значительно ухудшает их психологическое состояние.

Хорошо известно, что основными причинами возникновения ситуационных нарушений сна у психосоматически здоровых людей являются острые стрессогенные факторы, этим вопросам посвящено значительное количество публикаций [39–44]. К таким стрессогенным факторам в полной мере можно отнести госпитализацию пациентов в хирургический стационар, особенно онкологический [45]. Наиболее частыми факторами, приводящими к хронификации инсомнии, являются персистирование стресса, депрессии, тревоги, ипохондризации [46]. Уже упоминалось, что стресс рассматривается как наиболее частая причина развития инсомнии. В Международной классификации расстройств сна 2005 года [47] в качестве отдельной формы выделяют адаптационную инсомнию (острая инсомния, острая реакция на стресс). Это расстройство сна вызвано идентифицируемым стрессовым фактором, с момента окончания действия которого прошло не более 3 месяцев. Вследствие стресса повышается общая активация нервной системы, что затрудняет вхождение в сон при вечернем засыпании или ночных пробуждениях [48], в результате этого ситуационные инсомнии играют доми-

нирующую роль в развитии различных заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нейродермитов, эндокринных и онкологических заболеваний и т. д. [48–57]. Установлено, что нарушения сна снижают продуктивность учебы и работы в 20 раз, качество жизни — в 15 раз и увеличивают риск заболеваемости и смертности. Поэтому нарушения сна — инсомнии различной природы — рассматриваются сегодня в качестве одной из ведущих медицинских и социальных проблем.

Как правило, пациентам с инсомнией, находящимся в хирургических стационарах на обследовании перед операцией назначают транквилизаторы бензодиазепинового ряда (тазепам, реманиум и др.). Однако эти препараты не устраняют пресомнические, интрасомнические и постсомнические нарушения. Наоборот, они не позволяют пациентам правильно выполнить исследования, требующие внимания, например проведение спирометрии. В исследовании, выполненном в 2006 году, проведена оценка действия различных препаратов у пациентов со стрессовой инсомнией с использованием шкалы оценки качества сна (Sleep Quality Scale) [58]. На первом этапе, до приема каких-либо препаратов, применяли исходную шкалу оценки качества сна, состоящую из 18 вопросов, которую пациенты заполняли самостоятельно.

Пресомнические нарушения различной степени выраженности отмечены в 100 % случаев. Из интрасомнических нарушений в подавляющем большинстве наблюдений отмечены: поверхностный сон с ночными пробуждениями в 38,8 % случаев — часто; в 32,8 % случаев — почти всегда, что полностью объясняет присутствие другого клинического симптома интрасомнических нарушений — это трудность засыпания после пробуждения, причем 53,7 % больных отмечали это почти всегда и 22,4 % — часто. Логическим продолжением нарушений процессов отхода ко сну и отсутствия полноценного ночного отдыха является постсомническая симптоматика, которая отмечена в большинстве наблюдений. Довольно частым симптомом, отме-

ченным больными, являются дневная сонливость и дневной сон. Таким образом, отмеченные пациентами нарушения еще раз подтверждают то, что основная часть больных, поступивших для хирургического лечения, страдают инсомниями и нуждаются в фармакологической коррекции этих нарушений. В исследование не включали больных, постоянно или часто принимающих транквилизаторы. После заполнения анкет пациентам назначали один из препаратов (оксазепам 10 мг, диазепам 5 мг или золпидем 5 мг перед сном). После приема назначенных снотворных препаратов пациенты вновь заполнили анкеты (текущая шкала оценки качества сна, состоящая из 10 вопросов), что позволило проанализировать эффективность терапии. У пациентов, получавших оксазепам и диазепам, в большинстве случаев присутствовали пре- интра- и постсомнические нарушения. У пациенток, получавших терапию золпидемом, в подавляющем числе наблюдений полностью отсутствовали интрасомнические и постсомнические нарушения. Все пациенты после ночного отдыха отмечали прилив сил, что вело к полноценному дневному функционированию, поскольку этот препарат не нарушает нормальную структуру сна и, наоборот, при уже имеющихся нарушениях структуры сна, приводит сон в норму [59]. Таким образом, продолжение работ в этом направлении позволит не оставить пациентов в период обследования и подготовки к операции без лекарственного сопровождения.

Конечно, следует детально остановиться и на премедикации, поскольку именно от нее во многом зависит и качество анестезиологического пособия [60, 61]. По мнению некоторых ученых, неадекватная премедикация считается анестезиологическим осложнением, так как предоперационное эмоциональное напряжение при отсутствии полноценной антистрессовой защиты негативно сказывается на различных функциях организма и увеличивает степень операционного риска [62, 63].

Многие годы с целью уменьшения психоэмоционального предоперационного стресса в состав премедикации традиционно входили наркотические анальгетики и антигистаминные препараты. Однако доказано, что преме-

дикация с применением только этих препаратов не приводила у пациентов с высокой степенью личностной тревожности к уменьшению активации симпатической нервной системы, а наличие отрицательных эффектов опиоидных анальгетиков диктовало поиск новых препаратов [64, 65].

В дальнейшем было принято включать в премедикацию нейролептик дроперидол, что сопровождалось развитием полного эмоционального покоя, безразличием к происходящим событиям, вегетативной стабилизацией, отсутствием активных движений. Известно, что дроперидолу, как и другим нейролептикам, свойственен католептогенный эффект. Также этот препарат может вызывать экстрапирамидные расстройства, особенно с последующим проведением нейролептанальгезии. Хотя после премедикации дроперидолом больные кажутся спокойными и безучастными, на самом деле они могут испытывать чувство тревоги и страха, поэтому в премедикацию стали добавлять транквилизаторы [2, 63]. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда в сочетании с другими препаратами и в моноварианте многие годы назначали для премедикации, поскольку, как известно, они обладают седативным, гипнотическим, миорелаксирующим, противосудорожным, вегетостабилизирующим эффектами [66]. Также стали внедряться и транквилизаторы короткого действия для премедикации (дормикум) [67].

Как стрессолимитирующий препарат, в премедикацию рекомендовано включение даларгина, а также фармакологических аналогов тормозных нейромедиаторов ЦНС — фенибута, который способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон, оказывает некоторое противосудорожное действие [68, 69].

Вполне обоснованным было включение клофелина в премедикацию, поскольку этот препарат обладает умеренным седативным и небольшим (самостоятельным) обезболивающим действием, потенцирует анальгетический эффект наркотических анальгетиков и общих анестетиков и, таким образом, позволяет снизить дозировку препаратов, используемых для прове-

дения анестезии [70, 71, 72, 73]. Ряд исследований свидетельствуют о перспективном применении в премедикации антагонистов серотониновых рецепторов (5-HT₂) и ингибиторов обратного захвата серотонина, в частности Триттико (тразодона), относящегося к новому поколению мультимодальных антидепрессантов — SARI. Для премедикации рекомендовано использовать тразодон (Триттико) в таблетированной форме в дозировке 75 мг за 9–12 часов до операции, на ночь. При использовании этого препарата в премедикации наблюдали отсутствие у больных выраженной активации кровообращения перед началом операции, что говорит об оптимизации функциональной деятельности сердечно-сосудистой системы в пред-, интра- и послеоперационном периодах [74]. Несмотря на интересные, научно обоснованные разработки по проведению премедикации, в большинстве клинических больниц продолжают использовать транквилизаторы бензодиазепинового ряда.

Возвращаясь к вопросу о послеоперационном обезболивании, следует остановиться на так называемой *preemptive analgesia* — предупреждающей, упреждающей аналгезии. В 1996 году на Международном конгрессе по изучению боли (World Congress on Pain, WCP) в г. Ванкувере (Канада) метод *preemptive analgesia* признан перспективным направлением в патогенетической терапии болевых синдромов. Принцип предупреждающего обезбоживания (профилактика боли) заключается в применении анальгетиков (как правило, НПВП) до начала операции, что позволяет предотвратить возникновение периферической и центральной сенситизации [75–81].

Считают, что разница состоит в том, что анальгетический эффект вводимых препаратов с разнонаправленным действием и разными способами их введения сохраняется гораздо дольше, то есть на всех этапах — предоперационном, интра- и послеоперационном [82]. Также важен мультимодальный подход к послеоперационному обезболиванию, хотя еще в конце 80-х и начале 90-х годов применялись комбинированные схемы, которые называли поликомпонентной или многокомпонентной аналгезией.

В настоящее время отмечается значительный прогресс в вопросах боли и обезбоживания, разработаны новые схемы лечения на основании вновь открывшихся механизмов действия известных препаратов и новых лекарственных средств. Введение лидокаина, как компонента мультимодальной анестезии, габопептиноидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, перфолгана, нефопама, превентивной аналгезии с помощью трансдермальной терапевтической системы и ряда других препаратов позволит значительно улучшить результаты анестезии и аналгезии, что очень подробно описано в руководстве для врачей А. М. Овечкиным [83, 84].

Концепция фаст-трека является одним из самых широко обсуждаемых направлений развития инновационных технологий современной хирургии.

Программы ускоренного выздоровления (ПУВ) (в англоязычной литературе *fast track surgery* — «быстрый путь в хирургии» или *Enhanced Recovery After Surgery, ERAS*) — ускоренное восстановление после хирургических операций. Для анестезиолога-реаниматолога основным является минимизация стрессовой реакции организма на хирургическую агрессию на всех этапах периоперационного периода, то есть предотвращение болевого синдрома и эффективность аналгезии. Однако, по мнению ведущих специалистов, эффективность обезбоживания за последние 10 лет практически не изменилась [85, 86, 87]. Причины неадекватной аналгезии при использовании ПУВ могут быть разными, чаще всего это относят к недостаточному вниманию медицинского персонала к этим пациентам [88].

Сама концепция фаст-трек, по мнению ее идеологов, уменьшает время нахождения пациента в стационаре, ведет к уменьшению частоты осложнений и т.д. [89]. Однако, о чем свидетельствуют данные мультицентровых исследований, не все ожидаемое исполняется.

ERAS или *fast track surgery* с успехом используется в различных областях, абдоминальной хирургии, онкологии, ортопедии и ряда других. ERAS в идеале содержит восемь пунктов, приводим два из них, на наш взгляд, наиболее значимых: отказ от классической премеди-

кации накануне операции, отказ от использования ортоградной подготовки кишечника перед операцией. Как правило, пациенты госпитализируются утром в день операции либо накануне вечером. Обследование пациентов до госпитализации проводится по стандартному протоколу. Самостоятельное заполнение протоколов, таких как шкала оценки качества сна (Sleep Quality Scale) и шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), при обследовании не предусмотрено, именно поэтому в большей части случаев пациенты находятся без медикаментозного сопровождения.

Основными причинами повторной госпитализации в стационар одного дня являются болевой синдром, тошнота и рвота, хирургические осложнения.

В публикациях представлена группа пациентов, которым выполнена ЛХЭ (лапароскопическая холецистэктомия) в условиях однодневного хирургического стационара. 8,9 % пациентов выписаны в срок до 24 часов после операции, из них 1,1 % пациентов были госпитализированы повторно. А. Brescia и соавт. сообщили, что причиной повторной госпитализации 2,2 % больных, перенесших ЛХЭ в стационаре одного дня, были сохраняющиеся тошнота и рвота. J. Akoh и соавт. оценили результаты лечения 258 больных и отметили, что наиболее частыми причинами задержки пациентов в дневном стационаре после выполнения ЛХЭ явились сомнения больного (9,3 %) и поздно выполненная операция (8,5 %). По данным этих авторов, частота повторных госпитализаций после ЛХЭ в стационаре одного дня составила 5,2 %, наиболее частыми их причинами были сохраняющийся болевой синдром и раневые осложнения. Необходимость в продолжении стационарного лечения возникла у 5 % больных [90, 91, 92].

При ERAS у пациентов с колоректальным раком частота послеоперационных осложнений в группах ускоренного восстановления не превышала таковую после стандартного ведения, число послеоперационных койко-дней, по сравнению со стандартным ведением в лапароскопической группе, уменьшилось на четыре, однако длительность операции оказалась достоверно выше при лапароскопических вмеша-

тельствах, чем при открытых. У 3,7 % больных со стандартным ведением и у 3,9 % пациентов после лапароскопических вмешательств развились осложнения, потребовавшие выполнения экстренной операции по поводу несостоятельности анастомоза.

В ортопедии также активно используют ERAS. Авторы исследования считают, что нельзя недооценивать влияние обезболивания в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования тазобедренного сустава на формирование хронического болевого синдрома.

Например, при инфильтрации зоны операции местными анестетиками и комбинированном обезболивании цефалоксиком, парацетамолем и габапентином в течение 6 дней 68 % пациентов сообщают об умеренной и сильной боли при ходьбе через месяц и необходимости терапии сильными опиоидами. В сравнении с системной анальгезией регионарная уменьшает интенсивность боли, потребление опиоидов и количество нежелательных явлений, однако не влияет на реабилитацию и сроки госпитализации после операции. Более того, продленная блокада периферических нервов может сопровождаться мышечной слабостью и увеличивать риск падения пациентов [94, 95, 96]. Ряд других исследований в группах больных ортопедического профиля свидетельствуют, что повторная госпитализация после операции вызвана болью, головокружением, общей слабостью через 48 часов после операции. Считают, что основные усилия должны прилагаться для обеспечения адекватной анальгезии, самостоятельного передвижения пациента и улучшения мышечной функции [97, 98, 99]. Хотелось бы процитировать мнения ведущих российских ученых. А.Ю. Лубнин: «Концепция fast track surgery является очень интересной и полезной и для нейрохирургических больных... Однако ни в коем случае нельзя забывать про ограничения методики и противопоказания. Нужно тщательно и продуманно отбирать больных для fast track, чтобы избежать серьезных осложнений» [89]. И.И. Затевахин: «ERAS требует мультидисциплинарного подхода». По нашему мнению, обязательно необходим и индивидуальный подход к пациентам.

Персонализированную медицину определяют как «быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания» или как «интегральную медицину, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения» [101, 102, 103]. Генетические исследования востребованы и проводятся в различных областях медицины при лечении пациентов: эндокринологии, терапии, кардиологии, гематологии, онкологии и многих других [104, 105]. С недавнего времени такие исследования востребованы и проводятся в анестезиологии-реаниматологии. Приведем ряд исследований, которые продемонстрируют ответ на вопрос об индивидуальной чувствительности к препаратам для проведения анестезии и анальгезии, что может являться основным фактором в формировании трудно купируемого послеоперационного болевого синдрома.

На большом клиническом материале (100 пациенток, которым выполнялись различные гинекологические операции) изучали частоту полиморфизма гена μ -опиоидного рецептора — *OPRM1* (A118G) и влияния полиморфизма μ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии. Установлено, что у носительниц полиморфного генотипа изучаемого гена отмечается повышенный расход наркотических анальгетиков во время операции, задерживается выполнение экстубации трахеи, чаще регистрируются послеоперационные осложнения (тошнота и рвота) и более высокие баллы по визуально-аналоговой шкале в раннем послеоперационном периоде [106, 107].

В следующем обзоре рассмотрена роль $\mu 1$ -опиоидного рецептора (*OPRM1*) и его генетического полиморфизма у пациентов с онкологическими заболеваниями. Современные данные свидетельствуют о том, что *OPRM1* имеет значение в лечении боли и прогрессировании рака. Однонуклеотидный полиморфизм 118A>G гена *OPRM1* влияет на послеопераци-

онную анальгезию опиоидами и может иметь отношение к некоторым формам злокачественных новообразований. Стимуляция *OPRM1* вызывает массу других биологических эффектов, среди которых наибольшее значение имеет влияние на систему иммунитета деление и метастазирование опухолевых клеток [108].

Следующая работа посвящена генетическим особенностям пациентов, которые могут определять и фармакокинетику препаратов. В частности, в реакции I фазы биотрансформации трамадола происходит деметилирование с участием изофермента *P-450, CYP2D6*. В результате образуется О-десметилтрамадол, обладающий существенно более высокой анальгетической активностью. Наличие полиморфизмов гена *CYP2D6* может значимо изменять скорость биотрансформации и определять эффективность применения трамадола. Частота встречаемости полиморфизмов *C100T* и *G1846A* гена *CYP2D6* изофермента цитохрома *P-450*, участвующего в биотрансформации трамадола, может достигать 30%. Наличие у пациентов указанных полиморфизмов снижает эффективность послеоперационной анальгезии при крупных эндоскопических вмешательствах в гинекологии, что сопровождается более выраженной симпатикотонией. Вместе с тем одновременно наблюдается тенденция к снижению частоты послеоперационной тошноты и рвоты [109].

Полученные данные могут использоваться для выбора персонализированных схем послеоперационной анальгезии, основанных на анализе генетических особенностей пациентов, что значительно улучшит результаты анестезии и анальгезии у пациентов с различными заболеваниями. Мультидисциплинарный и индивидуальный подходы — обязательная составляющая успешного лечения хирургических больных. Особое значение, на наш взгляд, это имеет при использовании ERAS, поскольку именно к этим пациентам необходим прецизионный подход на догоспитальном этапе для разработки индивидуального медикаментозного сопровождения.

Список литературы

1. Ферранте Ф. Майкл, Тимоти Р. Вейд Бонкора. Послеоперационная боль. Руководство (перевод с английского). — М.: Медицина, 1998, 1–15.
2. Долина О. А. Анестезиология и реаниматология. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002, 289–303.
3. Ветшева М. С. Принципы терапии острого болевого синдрома. Вестник интенсивной терапии; 2007, 73–79.
4. Parker R. K. Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Effect on analgesic requirement and surgical outcome. *Anesthesiology*. 1994; 80: 6–12.
5. Sconeboom B. A. Ketorolac trometamine: a non-steroidal antiinflammatory analgesic used as an adjunct for general anesthesia. *AANA J*. 1992; 60: 30.
6. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353: 2051–2058.
7. Осипова Н. А., Береснев В. А., Абузарова Г. Р. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты (ацелизин) в послеоперационном обезболивании и интенсивной терапии. — *Анест. и реаниматол.* 1994; 4: 41–45.
8. Осипова Н. А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии. — *Анест. и реаниматол.* 1998; 5: 11–15.
9. Кириенко П. А., Ширяев М. И., Викторов А. А., Гельфанд Б. Р. Послеоперационная боль и анальгезия: опыт применения парацетамола-содержащих препаратов. *Хирургия. Consilium medicum*, 2006; 1: 4–7.
10. Осипова Н. А., Петрова В. В., Донскова Ю. С., Береснев В. А., Эделева Н. В. Новый отечественный опиоид бупранал (бупренорфин) в лечении послеоперационного болевого синдрома // *Боль*. 2003. № 1. С. 51–55.
11. Apfelbaum J., Chen C., Mehta S. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 97. P. 534–540.
12. Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century // *Pain Management Nurs.* 2008. Vol. 9. P. 3–10.
13. Institute of Medicine. Relieving pain in America. USA: National Academies Press, 2011.
14. Gan T., Habib A., Miller T. et al. Incidence, patient satisfaction, perception of postsurgical pain: results from a US national survey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. P. 149–160.
15. Gerbeslagen H., Aduckathi S., Van Wijck A. et al. Pain intensity on the first day after surgery // *Anesthesiology*. 2013. Vol. 118. P. 934–944.
16. Лебедева Р. Н., Никола В. В. Фармакотерапия острой боли. — М.: Аир-Арт, 1998, 184 с.
17. Котаев А. Ю., Бабамян А. В. Принципы обезболивания в послеоперационном периоде. *Российский медицинский журнал*. № 7, 2004, с. 325–329.
18. Ветшева М. С., Гороховатский, Ветшев П. С. Современные принципы послеоперационной анальгезии. *Логос* М. 2004. 22 с.
19. Ветшева М. С., Ветшев П. С., Чилингарида К. Е., Ипполитов А. И., Абрамова П. В., Коломацкий В. В. Патогенетическая направленность выбора препаратов для лечения послеоперационного болевого синдрома. Вестник интенсивной терапии (Приложение № 5), 2002, с. 6.
20. Angst Martin S. M.D.; Clark J David M. D., Ph. D. Opioid-induced Hyperalgesia: A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*. 104(3): 570–587, March 2006.
21. Никола В. В., Маякин Р. Б., Бондаренко А. В. Контролируемая пациентом анальгезия в раннем послеоперационном периоде. // Региональная анестезия и лечение боли. Тематический сборник. — Москва-Тверь, 2004. — С. 80–85.
22. Щелкова О. Ю., Степанова Я. В., Мазурок В. А., Михалева Ю. Б. Взаимосвязь восприятия боли в периоперационном периоде и психологических характеристик пациентов // Вестник ЮУрГУ. 2012 № 45. P. 100–107.
23. Wickstrom K, Nordberg G and Johansson GF. Predictors and barriers to adequate treatment of postoperative pain after radical prostatectomy. *Acute Pain* 2005; 7: 167–176.
24. Ene KW, Nordberg G, Sjustrum B, et al. Prediction of postoperative pain after radical prostatectomy. *BMC Nurs* 2008.
25. Heim E. Coping and psychological adaptation: is there appropriate and inappropriate coping // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 1988. Vol. 38. № 1. P. 8–18.
26. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. an updated literature review. *J Psychosom Res* 2002; 52: 69–77.
27. Marcolino JAM, Mathias LAST, Piccinini Filho L, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57: 52–62.
28. Montorezi A, Vahdaninia M, Ebrahimi M, et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): translation and validation study of the Iranian version. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 14.
29. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 277–283.
30. Monroe CE, Affuso O, and Martin MY, et al. Correlates of symptoms of depression and anxiety among clinic outpatients in Western Jamaica. *West Indian Med J* 2013; 62 (6): 533–542.
31. Ozalp G, Sarioglu R, Tuncel G, et al. Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 26–29.
32. Бояркина А. В. Риск возникновения сильной боли после операции зависит от предоперационного психологического состояния пациентов // Запорожский медицинский журнал. 2013 № 6 (81). P. 010–012.
33. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, et al. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015; 114 (4): 551–561.
34. Lovich-Sapola J, Smith CE and Brandt CP. Post-operative pain control. *Surg Clin North Am* 2015; 95 (2): 301–318.
35. Munafò M. R. Anxiety and surgical recovery. *Reinterpreting the literature Psychosom. Res.* — 2001. — № 51. — P. 589–596.
36. Stenman M, Holzmann MJ, Sartipy U. Relation of major depression to survival after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014; 114 (5): 698–703.
37. Nekovarova T, Yamamotova A, Vales K, et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 99.
38. Kalso E. IV. Persistent postsurgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment. *Br J Anaesth* 2013; 111 (1): 9–12.
39. White DP. Tragedy and insomnia. *N Engl J Med* 2001; 345 (25): 1846–7.
40. Mendelson WB. Long-term follow-up of chronic insomnia. *Sleep* 1995; 18: 698–701.
41. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97–111.
42. Ohayon MM, Zulley J et al. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1–7.
43. Колонев С. В. Влияние стресса на здоровье. *Моск. психол. журн.* 2006; 2.
44. Левин Я. И., Вейн А. М. Проблемы инсомний в общей медицинской практике. *Росс. мед. журн.* 1996; 3: 16–9.
45. Ветшева М. С. Современные возможности терапии ситуационных нарушений сна в онкологической практике (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии, № 2, 2007.
46. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / Под ред. проф. Я. И. Левина. М.: Медпрактика-М, 2005.
47. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
48. Halpern J., Maunier R. G., Schwartz B. et al. Identifying risk of emotional sequelae after critical incidents // *Emerg. Med. J.* 2011. Vol. 28. № 1. P. 51–56.
49. Ayas NT, Wite DP et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 205–9.
50. Chevalier H, Los F et al. Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *J Psychopharmacol* 1999; 53 (4 Suppl. 1): S21–4.

51. Dollins AB, Zhdanova IV et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 91: 1824–8.
52. Folley DJ, Monjan A et al. Incident and remission of insomnia among elderly adult: an epidemiologic study of 6, 800 persons over three years. *Sleep* 1999; 22 (Suppl. 2): S366–72.
53. Herings RM, Stricker BH et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995; 55: 1801–7.
54. Maggi S, Langlois JA et al. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 161–8.
55. Newman AB, Enright PL et al. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1–7.
56. Richardson GS, Doghramji K et al. Practical management of insomnia in primary care: an overview for the busy practitioner. *Sleep* 2000; 23 (suppl. 1): 1–48.
57. Schwartz S, McDowell Anderson W et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 1999; 47: 313–33.
58. Ветшева М.С., Сергеева И.Е. Снавал — препарат выбора для терапии ситуационных нарушений сна в онкологии. *Consilium medicum. Приложение «Хирургия»*, № 2, 2007, с. 17–21.
59. Бузунов Р.В., Назаренко И.В. Диагностика и лечение нарушений сна в практике терапевта. Методические рекомендации. Москва. 2009, с. 13.
60. Мурунов А.Е., Исмаилов Н.В. Эффект премедикации в формировании механизмов адекватности анестезии // *Вестник интенсивной терапии*. — 2000. — № 5–6. — С. 79–83.
61. Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. На пути к индивидуальной премедикации. — Петрозаводск: ИнтелТек. 2006. — 80 с.
62. Гельфанд Б.Р. Анестезиология и интенсивная терапия. — М.: Литтерра, 2005. — С. 367–380.
63. Морган мл. Дж.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология: книга 1-я / Пер. с англ. — М.: Бином; СПб. Невский диалект, 1998. — 431 с.
64. Зозуля А.А., Кост Н.В., Мешавкин В.К., Макаренкова В.П., Габеева М.В., Соколов О.Ю., Торопов А.В., Ватагина О.Н., Алфимова М.В., Степура О.Б. Опиоиды в нейрохимических механизмах тревоги // *Нейрохимия*. — 2000. — № 2. — С. 157–159.
65. Шимановский Н.А., Гуревич К.Г. Биохимическая фармакология опиоидных рецепторов // *Нейрохимия*. — 2000. — № 4. — С. 259–266.
66. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешова Е.С., Колотилинская Н.В., Сафарова Т.П. Транквилизаторы: индивидуальная чувствительность и терапевтическая эффективность // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Москва, 1995. — С. 100.
67. Эпштейн С.А., Шабловская И.А. Эффективность и безопасность флуида как средства премедикации и интравенционной седации // *Вестник интенсивной терапии*. — 2005. — № 3. — С. 14–18.
68. Бредихин А.Ю. Стабилизация вегетативного гомеостаза даадином в преданркозном периоде // Мат-лы IV Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. — Москва, 1994. — С. 126.
69. Квартковский К.К., Ковалев Г.В., Горягин И.В., Попов А.С. Стресс-лимитирующие возможности премедикации // VI Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов и сообщений. — М., 1998. — С. 127.
70. Панов А.В., Ветшева М.С. Усиление клофелином анальгетического эффекта кетамин и его влияние на ноцицептивные реакции артериального давления. *Фармакология и токсикология*. № 6, 1988, с. 48–50.
71. Осипова Н.А., Игнатов Ю.Д., Ветшева М.С., Зайцев А.А., Долгополова Т.В., Смолина Т.А. Клофелин как компонент общей анестезии и средство послеоперационного обезболивания в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 1989, № 6, с. 14–18.
72. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Ветшева М.С., Долгополова Т.В., Свиридов С.В., Мельникова З.А. Клофелин как компонент общей анестезии и послеоперационного обезболивания. В кн. *Фармакодинамика болеутоляющих средств в эксперименте и клинике*. Ленинград, 1990, с. 103–107.
73. Назаров И.П., Яницкий А.В., Попов А.А., Буханистый В.П., Волощенко Е.В. Применение клофелина в премедикации // *Анестезиология и реаниматология*. — 1990. — № 5. — С. 76–78.
74. Колесников А.Н., Чернуцкий С.О., Стасюк В.Н. Применение тразодона (трипто) для премедикации при плановых хирургических вмешательствах. *Медицина неотложных состояний*. № 7 (54) с. 84–87, 2013 г.
75. Осипова Н.А., Ветшева М.С., Береснев В.А., Долгополова Т.В. Кетопрофен (кетонал) как средство профилактики и лечения послеоперационной боли. *Анестезиология и реаниматология*. 1999, № 6.
76. Осипова Н.А., Ветшева М.С., Береснев В.А., Петрова В.В., Долгополова Т.В., Свиридов С.В. Опыт использования анальгетиков периферического действия в системе комплексной защиты пациентов от операционной травмы. *Анестезиология и реаниматология, М., Медицина*. 2000, № 4, с. 23–26.
77. Долгунов А.М., Шуматов А.А., Полежаев А.А. и др. Упреждающая мультимодальная анальгезия кетопрофеном и морфином в торакальной хирургии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003; 3: 59–61.
78. Корпов И.А. и соавт. Оптимизация послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии. *Боль*. 2005, № 1 (6), с. 15–20.
79. Чартарян В.М., Вирабян Р.Т., Тевосян А.З. и др. Упреждающая анальгезия в церебральной ангиографии. *Медицинский вестник Эребуни*. 2008; 3 (35): 23–24.
80. Стамов В.И., Светлов В.А., Маячик Р.Б. Упреждает ли упреждающая анальгезия? *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 5: 61–64.
81. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2014, 6 (61): 147–156.
82. Katz J., Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence, and future directions // *Clinical pain management / editors Rice A., Macintyre P., Walker M. 2nd ed. London: Hodder Arnold*, 2008. P. 154–198.
83. Овечкин А.М., Яворовский А.Г. Безопиоидная анальгезия в хирургии: от теории к практике. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 240 с.
84. Соленькова А.В., Имаев А.А., Бондаренко А.А., Лубнин А.Ю. Анализ эффективности и безопасности превентивной анальгезии с помощью трансдермальной терапевтической системы доргозек матрикс при операциях на позвоночнике и спинном мозге. *Анестезиология и реаниматология*. 2011, № 4, с. 32–37.
85. Correll DJ, Vlaskakov KV, Kissin I. No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993–2012: scientometric analysis. *J Pain. Res.* 2014; 7: 199–210.
86. Gerbeshagen H, Aduckathil S, Van Wijk A et al. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118: 934–944.
87. Gan T., Habib A., Miller T. et al. Incidence, patient satisfaction, perception of postsurgical pain: results from a US national survey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. P. 149–160.
88. Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific Pain Management The Road to Improve Postsurgical Pain Management? *Anesthesiology*. 2013; 118: 780–782.
89. Куликов В.А., Лубин А.Ю. Концепция ФАСТ-ТРЕКА в современной нейроанестезиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 2: 52–59.
90. Koh JA, Watson WA, Bourne TP. Day case laparoscopic cholecystectomy: reducing the admission rate. *Int J Surg*. 2011; 9: 1: 63–67.
91. Brescia A, Gasparini M, Nigri G et al. Laparoscopic cholecystectomy in day surgery: Feasibility and outcomes of the first 400 patients. *Surgeon*. 2013; 11: 14–18.
92. Al-Qahtani HH, Alam MK, Asalamah S et al. Day-case laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J*. 2015; 36: 1: 46–51.
93. Расулов А.О., Гордеев С.С., Овчинникова А.И., Ковалева Ю.Ю. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком. *Онкологическая колопроктология*. 2016. Т. 6. № 2, с. 18–23.
94. Andersen L. Ø., Gaarn-Larsen L., Husted H., Otte K.S., Kehlet H. Subacute pain and function after fast-track hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia*. 2009; 64 (5): 508–513.
95. Macfarlane A.J., Prasad G.A., Chan V.W., Brull R. Does regional anaesthesia improve outcome after total hip arthroplasty? A systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103 (3): 335–345.
96. Ilfeld B.M., Duke K.B., Donohue M.C. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth. Analg.* 2010; 111 (6): 1552–1554.
97. Schneider M, Kawahara I, Ballantyne G, McAuley C, Macgregor K, Garvie R, McKenzie A, Macdonald D, Breusch SJ. Predictive factors influencing fast track rehabilitation following primary total hip and knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 1585–1591.
98. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Ørnsen T, Kehlet H. Readmissions after fast-track hip and knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130: 1185–91.
99. Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Kehlet H. Why in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2011.
100. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 1. *Хирургия*. 2015; 9: 4–8.
101. De Goma E.M., Rivera G., Lilly S.M., et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med* 2011; 16 (5): 391–404.
102. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12: 217–44.
103. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn* 2002; 2 (4): 299–301.
104. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Бакашев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *ВЕСТНИК РАМН*, 2012, № 12, с. 4–12.
105. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Линькова Н.С., Костылев А.В. Сигнальные молекулы: место и роль в персонализированной диагностике, лечении и профилактике социально-значимых заболеваний. *Молекулярная медицина* № 52012, с. 8.
106. Махарин О.А., Макляков Ю.С., Женило В.М. Фармакодинамический анализ влияния полиморфизма гена м-опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии. *Медицинский вестник Юга России*. 2013. С. 65–70.
107. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Модестов А.А. Ассоциация полиморфизма гена опиоидных рецепторов OPRM1 с фенотипическим разнообразием хронического болевого синдрома онкологического генеза. *Медицинская генетика*. 2017; 16 (6): 3–8.
108. Потапов А.А., А.В. Бояркина А.В. Роль μ1-опиоидного рецептора и его генетического полиморфизма у пациентов с онкологическими заболеваниями. *онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 3, 2016. С. 76–78.
109. Соколов Д.А., Любощевский П.А., Левшин Н.Ю., Жемчужов А.В., Куликов М.А. Эффекты трамлада при послеоперационном обезболивании в гинекологии — фармакогенетический аспект. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6.

Для цитирования. Ветшева М.С., Подкорытова О.А., Чураков В.О., Душкин А.Д., Головащенко М.П. Эволюция подходов в лечении острого болевого синдрома (обзор) // *Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия»*. — 2019. — Т. 4. — 39 (414). — С. 28–34.