

Овечкин А.М., Беккер А.А.

ВНУТРИВЕННАЯ ИНФУЗИЯ ЛИДОКАИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ, ВЛИЯЮЩИЙ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

ФГАОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, Москва

Обзор представляет собой анализ данных литературы об эффективности внутривенной инфузии лидокаина в качестве компонента мультимодальной анальгезии. Приведены данные, свидетельствующие о том, что интраоперационная инфузия лидокаина со скоростью 1–1,5 мг/кг/ч (по возможности с ее пролонгацией на ранний послеоперационный период) является целесообразным компонентом схем мультимодальной анальгезии. Данная методика позволяет уменьшить интраоперационные дозы пропофола, МАК ингаляционных анестетиков, снизить послеоперационную потребность в анальгетиках, уменьшить частоту послеоперационной тошноты и рвоты. Помимо этого, инфузия лидокаина позволяет сократить сроки разрешения послеоперационного пареза кишечника (приближаясь в этом отношении к эффекту эпидуральной анальгезии) и, возможно, уменьшить частоту и выраженность послеоперационной когнитивной дисфункции. Наиболее эффективным следует считать применение данной методики при лапароскопических операциях на органах брюшной полости и малого таза.

Ключевые слова: внутривенная инфузия лидокаина, послеоперационная анальгезия, лапароскопическая хирургия.

Для цитирования: Овечкин А.М., Беккер А.А. Внутривенная инфузия лидокаина как перспективный компонент мультимодальной анальгезии, влияющий на течение раннего послеоперационного периода. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 11 (2): 73–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-73-83>

Для корреспонденции: Овечкин Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, Москва. E-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Ovechkin A.M., Becker A.A.

INTRAVENOUS LIDOCAINE INFUSION AS A PERSPECTIVE COMPONENT OF MULTIMODAL ANALGESIA, WHICH AFFECTS ON EARLY POSTOPERATIVE OUTCOME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

The review represents the analysis of literature data on the effectiveness of intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia. The data suggests that intraoperative lidocaine infusion at the rate of 1–1.5 mg /kg /h (if it's possible - with the prolongation to the early postoperative period) is an advisable component of the multimodal analgesia. This technique can reduce the intraoperative doses of propofol, MAC of inhalation anesthetics, also reduces the postoperative need for analgesics and the frequency of postoperative nausea and vomiting. Furthermore, lidocaine infusion permits to shorten the time of resolution of postoperative ileus (approaching in this the effect of epidural analgesia) and, perhaps, to reduce the frequency and severity of postoperative cognitive dysfunction. The most effective use of this technique is in laparoscopic surgery on the abdominal and pelvic organs.

Key words: intravenous lidocaine infusion, postoperative analgesia, laparoscopic surgery.

For citation: Ovechkin A.M., Becker A.A. Intravenous lidocaine infusion as a perspective component of multimodal analgesia, which affects on early postoperative outcome. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)* 2017; 11 (2): 73–83. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-73-83>

For correspondence: Alexei M. Ovechkin, MD, PhD, DSc, professor of the Department of anesthesiology and resuscitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, E-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

*Received 25 March 2017
Accepted 10 April 2017*

Прошли те времена, когда местные анестетики (МА) использовались только для регионарной анестезии и лечения нарушений сердечного ритма. За последние 2 десятилетия накоплены интересные данные об эффективном использовании этих не новых (последним в клинике появился левобупивакаин в 1999 г.) и достаточно дешевых препаратов в различных областях медицины. Речь идет прежде всего о системном действии МА. Говоря о механизмах действия МА, мы традиционно подразумеваем блокаду ими натриевых каналов, что делает невозможным достижение порогового потенциала и проведения импульса по нерву. Но это лишь одно из свойств МА. В таблице представлены некоторые системные эффекты МА, возникающие при достижении в плазме их микромолярных концентраций.

Системный противовоспалительный эффект МА

Основой механизмов большинства системных эффектов МА, о которых речь пойдет ниже, является их противовоспалительное действие. Кратко охарактеризовать системный противовоспалительный эффект МА можно следующим образом: они ограничивают высвобождение медиаторов воспаления нейтрофилами и моноцитами (см. рис.). Как видно на рисунке, в поврежденных тканях МА ограничивают высвобождение моноци-

тами интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-8, а также фактора некроза опухоли (ФНО), препятствуют высвобождению простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, лизосомальных ферментов и свободных радикалов нейтрофилами, кроме того, уменьшают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина.

В обзорной работе J.Casuto и соавт. отмечают, что МА препятствуют адгезии лейкоцитов к эндотелию за счет воздействия на молекулы адгезии (прежде всего ФНО), а также за счет увеличения синтеза простагландина [2]. Значительное подавление высвобождения тромбоксанов (ТХВ₂ и ТХА₂) является одним из механизмов снижения агрегации тромбоцитов. Ограничение выброса лейкотриенов препятствует формированию отека тканей (лейкотриены играют важную роль в экстравазации плазмы при воспалении).

Авторы заключают, что выраженный противовоспалительный эффект МА, в некоторых аспектах превосходящий аналогичное действие НПВС и стероидных препаратов, к тому же лишенный присущих им побочных эффектов, является серьезной предпосылкой для включения МА в схемы терапии заболеваний, связанных с воспалением [2].

Высказывались опасения, что ограничение активности клеток воспаления прежде всего лейкоцитов повлечет за собой повышение риска послеоперационных инфекционных осложнений. Однако в ряде серьезных исследований было показано, что МА не препятствуют процессам активации полиморфноядерных лейкоцитов, но селективно ингибируют их «прайминг» – процесс, посредством которого усиливается реакция нейтрофилов на последующую активирующую стимуляцию [3, 4]. Таким образом, МА подавляют воспалительный гиперответ, не нарушая нормальные механизмы противоинфекционной защиты организма.

Клинические эффекты внутривенной инфузии лидокаина

Почему речь пойдет именно о лидокаине? Современные МА длительного действия, как известно, в/в вводить нельзя, ну а новокаин, по нашему глубокому убеждению, давно должен быть снят с производства как малоэффективный препарат, к тому же обладающий высоким аллергенным потенциалом.

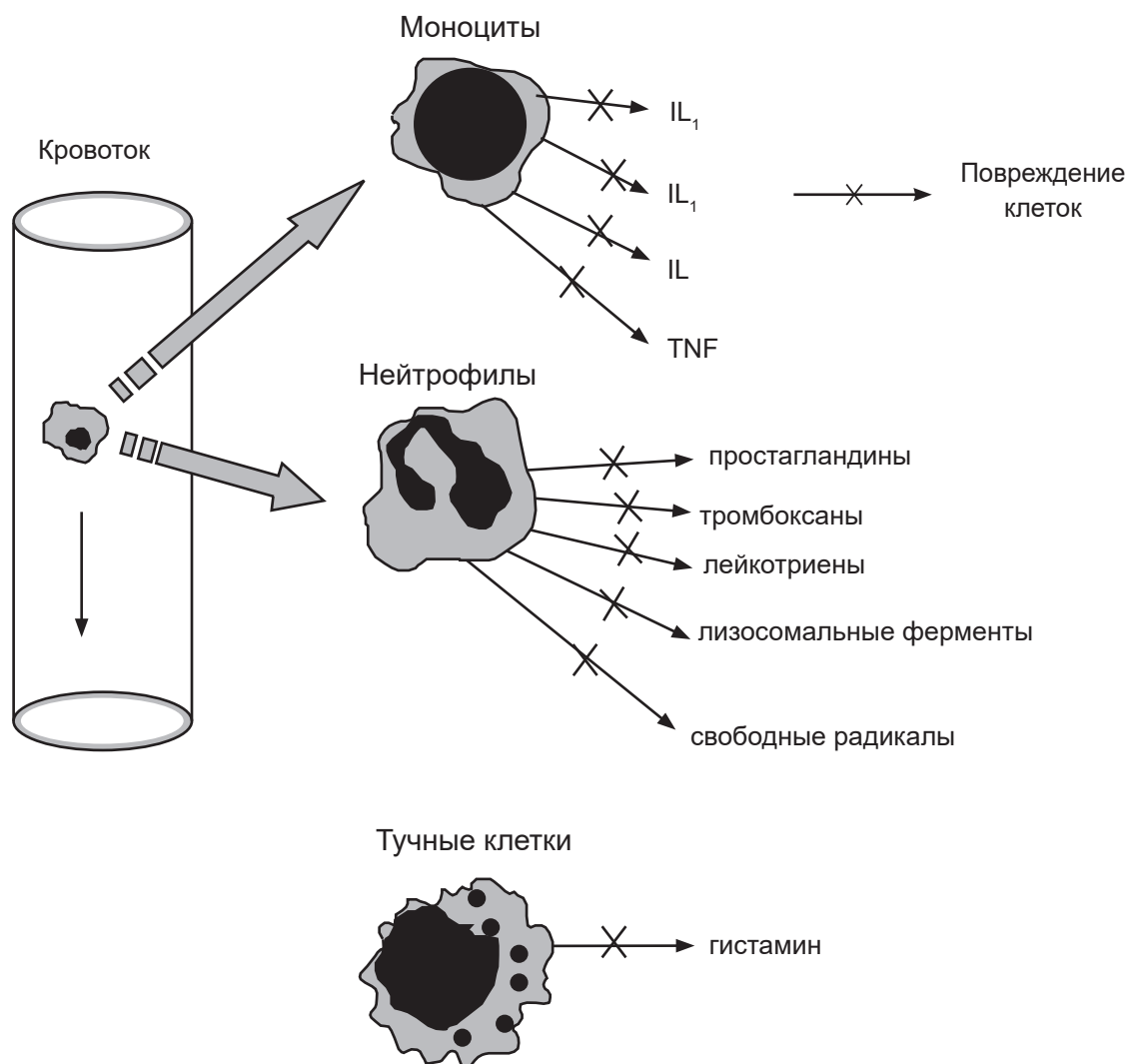
1. Влияние на сроки разрешения пареза кишечника

В развитии послеоперационного пареза кишечника играют роль множество факторов: афферентная ноцицептивная стимуляция, симпатическая гиперактивация, стресс-ответ, воспалительная

Некоторые системные эффекты местных анестетиков [1]
Some systemic effects of local anesthetics [1]

Противовоспалительный эффект	Уменьшение аккумуляции нейтрофилов в тканях-мишенях, снижение концентрации ФНО и интерлейкинов, снижение концентрации свободных радикалов, увеличение локального синтеза простагландина
Антибактериальный эффект	В клинических концентрациях оказывают бактериостатическое (при увеличении концентрации – бактерицидное) действие за счет повреждения мембран бактериальных клеток
Нейропротекция	Замедление гипоксической деполяризации и снижение ее амплитуды (за счет подавления высвобождения возбуждающей аминокислоты глутамата). Устранение гипоперфузии коры и посттравматического моторного дефицита (за счет удаления свободных кислородных радикалов). Снижение потребности мозга в кислороде и глюкозе

ПОВРЕЖДЕННАЯ ТКАНЬ



Механизмы системного противовоспалительного действия местных анестетиков (адаптировано из Casuto J. et al. [2])

Mechanisms of systemic anti-inflammatory action of local anesthetics, adapted from Casuto J. et al. [2]

реакция, непосредственная травма кишечника, назначение опиоидов и дисбаланс гастроинтестинальных гормонов [5, 6]. Наряду с малоинвазивной хирургией и эпидуральной блокадой, системная инфузия лидокаина оказывает положительное влияние на восстановление функции кишечника [6–9].

В частности, в пилотном исследовании, опубликованном в 2009 г. в *American Journal of Surgery*, авторы отметили, что в/в инфузия 0,6% лидокаина со скоростью 10 мл/ч в течение 24 ч после плановых операций на толстом кишечнике позволяла восстановить моторику ЖКТ на 24 ч раньше в сравнении с контрольной группой [8]. Длительность пребывания

пациентов в клинике при этом сокращалась на те же 24 ч.

В другом исследовании отмечалось более раннее восстановление отхождения газов (17 против 28 ч) и стула (28 против 51 ч) у пациентов, перенесших лапароскопическую гемиколонэктомию [10]. Сроки пребывания в стационаре также сокращались на одни сут в группе пациентов, получавших лидокаин в/в (2 мг/кг/ч во время операции с последующей инфузией в течение 8 ч), по сравнению с контрольной группой.

Достаточно быстро появились работы, сравнивавшие эффект в/в инфузии лидокаина с продлен-

ной эпидуральной анальгезией (ЭА). Так, M. Wongyingsinn и соавт. отметили, что в/в интра- и послеоперационная (48 ч) инфузия лидокаина со скоростью 1 мг/кг/ч оказывала сходное с грудной ЭА влияние на сроки разрешения пареза ЖКТ у пациентов, перенесших лапароскопические операции на толстом кишечнике (43 ± 20 и 44 ± 19 ч соответственно), но не повышала качество послеоперационного обезболивания [5].

В 2008 г. в *British Journal of Surgery* E. Marret и соавт. представили результаты метаанализа 8 двойных слепых контролируемых рандомизированных исследований эффективности в/в инфузии лидокаина в абдоминальной хирургии [11]. Авторы отметили, что во всех исследованиях на фоне инфузии лидокаина было выявлено:

- сокращение сроков пареза кишечника;
- снижение интенсивности боли на этапе 24 ч после операции;
- уменьшение частоты тошноты и рвоты;
- сокращение длительности пребывания пациентов в клинике.

Наиболее значимое сокращение длительности пареза кишечника на фоне инфузии лидокаина наблюдали:

- при холецистэктомии;
- резекции толстой кишки;
- лапароскопических операциях в целом.

Позитивное влияние инфузии лидокаина на разрешение пареза объяснили:

- снижением доз опиоидных анальгетиков (в 7 из 8 исследований);
- подавлением системного воспалительного ответа;
- ограничением симпатической стимуляции кишечника.

Необходимо отметить, что в/в введение лидокаина эффективно и в отношении восстановления функций кишечника после тяжелых повреждений спинного мозга. В частности, инфузия лидокаина (болюс 1 мг/кг, затем инфузия 2–3 мг/кг/ч) осуществлялась 7 пациентам с тяжелой спинальной травмой и одному – с опухолевой компрессией спинного мозга [12]. У всех пациентов имел место парез кишечника, резистентный к традиционной терапии (в т.ч. неостигмином), проводимой в течение 48 ч. Введение лидокаина было признано неэффективным в 2 случаях (36 ч инфузии). У остальных 6 пациентов наблюдали разрешение пареза кишечника в течение 10–20 ч от начала инфузии.

Парез кишечника при острой спинальной травме является серьезной клинической проблемой и обусловлен рядом факторов. К ним относят полное (или частичное) повреждение афферентной и эфферентной иннервации ЖКТ, травматический

стресс-ответ, хирургическое и медикаментозное воздействие [13]. После травмы спинного мозга непосредственная иннервация кишечника может оставаться интактной, однако его функции нарушаются ввиду потери общей регуляторной функции ЦНС [14]. Утрата симпатического тормозного влияния может вызвать растормаживание спонтанной гиперактивности кишечника, дискоординация моторики приводит к парезу [15]. Результатом дисбаланса парасимпатического и симпатического тонуса является атония кишечника или псевдообструкция, что является основанием для фармакологического воздействия на автономную иннервацию кишечника [14]. Однако традиционное применение неостигмина в данной ситуации зачастую характеризуется низкой эффективностью и даже может быть опасным у пациентов с брадикардией [16].

Лидокаин обладает некоторыми свойствами, которыми можно объяснить его позитивное влияние на разрешение пареза кишечника при спинальной травме. К этим свойствам относят прямое стимулирующее воздействие на гладкую мускулатуру кишечника [17], блокаду афферентных и/или эфферентных связей симпатических тормозных спинальных рефлексов [18] и торможение нейрональных и рефлекторных ответов на растяжение кишечника [1].

Механизмы позитивного влияния инфузии лидокаина на сроки разрешения пареза кишечника достаточно давно обсуждаются в специальной литературе. Еще в конце прошлого века сформировалось мнение, что стимулирующее действие анестетика на моторику ЖКТ обусловлено подавлением симпатического влияния, снижением потребности в опиоидах и снижением интенсивности воспалительных процессов [19]. Тогда же отметили, что лидокаин повышает активность гладкой мускулатуры кишечника за счет угнетения симпатических тормозных спинальных рефлексов и рефлексов с превертебральных ганглиев, а также путем блокады афферентных ноцицептивных стимулов, распространяющихся из брюшной полости [20].

Способность МА уменьшать симпатическую активность подтверждается снижением уровня катехоламинов в моче в первые 48 ч после операции [20–22]. Справедливости ради стоит отметить, что в 2 исследованиях не было обнаружено каких-либо различий в концентрациях катехоламинов в плазме и моче у пациентов, получавших и не получавших лидокаин в/в [6, 23].

В механизмах влияния лидокаина на моторику ЖКТ не исключают и прямую блокаду атонического ингибирующего действия на мезентериальное нервное сплетение, что повышает реактивность

кишечника в ответ на контрактильную стимуляцию. В экспериментальных исследованиях показана способность лидокаина генерировать потенциалы действия и увеличивать амплитуду сокращения мышц кишечника, вероятно, за счет подавления внутреннего нейронального торможения [19, 24]. Кроме того, лидокаин может стимулировать ответную реакцию интактной стенки кишечника [22]. Все эти факты в совокупности говорят о том, что сокращение сроков пареза кишечника отчасти обусловлено прямым влиянием МА на клетки гладкой мускулатуры кишечника.

Есть мнение, что системное применение лидокаина может уменьшать послеоперационное раздражение брюшины, тем самым препятствуя торможению гастроинтестинальных рефлексов [25].

Анальгетический эффект лидокаина (о котором речь пойдет ниже) снижает потребность в опиоидных анальгетиках и минимизирует их негативное влияние на моторику кишечника. Собственно говоря, все первые работы, изучавшие эффекты в/в инфузии лидокаина в раннем послеоперационном периоде (зачастую в сравнении с продленной ЭА), отмечали позитивное влияние анестетика на сроки разрешения пареза ЖКТ, но с сожалением констатировали отсутствие анальгетического действия. Так ли это?

2. Анальгетический эффект внутривенного введения лидокаина

Удивительно, но факт – первая статья, сообщившая об анальгетическом эффекте лидокаина при его в/в введении, была опубликована еще в далеком 1954 г. [26]. Если сегодня (15.03.2017) в поисковую строку PubMed внести ключевые слова *lidocaine intravenous analgesia* – мы увидим ссылки на 553 работы. Каков же механизм системного анальгетического действия этого анестетика?

Классический механизм действия МА, как известно, заключается в связывании их молекул с рецепторами внутренней поверхности потенциал-зависимых Na^+ -каналов и блокировании этих каналов, в результате чего подавляется фаза деполяризации, достижение порогового потенциала и проведение импульса по нервному волокну становится невозможным. МА обладают большим аффинитетом к открытым (активированным) каналам, т.е. во время фазы деполяризации. Идентифицированы 2 типа Na^+ -каналов периферических чувствительных нейронов (NaV1.8 и NaV1.9), каналы третьего типа (NaV1.7) обнаружены в симпатической нервной системе. Подтип эмбриональных Na^+ -каналов (NaV1.3) выявлен в поврежденных периферических нервах, они вовлечены в механизмы формирования нейропатической боли и повышения возбудимости нервных волокон [27], поскольку периферическая

гипервозбудимость отчасти обусловлена увеличением числа Na^+ -каналов в зоне повреждения.

При в/в введении лидокаин (а впоследствии его активный метаболит моноэтилглицинэксилеид) взаимодействует как с периферическими, так и с центральными потенциал-зависимыми Na^+ -каналами, расположенными на внутренней поверхности клеточной мембраны, препятствуя формированию как периферической, так и центральной сенситизации [28]. Показано, что при в/в введении лидокаина в спинномозговой жидкости возрастает концентрация нейротрансмиттера ацетилхолина, который усиливает нисходящее тормозное влияние, вызывая анальгетический эффект [29], вероятно, за счет связывания с мускариновыми М3-рецепторами [30], ингибирования глициновых рецепторов [31] и высвобождения эндогенных опиатов [32].

Помимо указанных механизмов, лидокаин напрямую или опосредованно подавляет постсинаптическую деполяризацию, осуществляемую через N-метил-D-аспартат рецепторы и нейрокининовые рецепторы [33]. Местная аппликация лидокаина перед двусторонней дорсальной ризотомией в сегменте L_{4-5} снижала выброс возбуждающих аминокислот аспартата и глутамата на спинальном уровне, а также уменьшала выраженность аллодинии на экспериментальной модели [34].

Клиническое применение лидокаина в качестве анальгетика

В значительном количестве работ представлены различные варианты использования лидокаина в клинике в качестве анальгетика.

Так, при лапароскопических операциях на толстом кишечнике пациенты основной группы получали лидокаин в/в по следующей схеме: во время индукции болюс 1,5 мг/кг (не более 100 мг), во время операции инфузия со скоростью 2 мг/кг/ч, после операции – 1 мг/кг/ч в течение 24 ч [35]. Средняя интенсивность боли в группе лидокаина через 2 ч после операции составляла 3 балла по 10-балльной ВАШ, в группе сравнения – 4,3 балла, через 4 ч – 5,2 и 5,8, через 8 – 2,5 и 3, через 12 – 2,8 и 3,8, через 24 – 2,6 и 4 балла. Сроки перехода на полноценное питание на фоне инфузии лидокаина сокращались в среднем на 16% по сравнению с контрольной группой, восстановления перистальтики – на 18%, длительность пребывания в клинике – на 1,2 дня [35].

В одном из исследований пациенты, которым выполнялась субтотальная гастрэктомия, в основной группе получали перед операцией болюс лидокаина 1,5 мг/кг, во время операции инфузию со

скоростью 2 мг/кг, в группе сравнения – инфузию физраствора [36]. На протяжении 24 ч после операции интенсивность боли по ВАШ была достоверно ниже в группе лидокаина, что подтверждалось снижением потребности в фентаниле (который использовался для послеоперационного обезболивания в режиме контролируемой пациентом анальгезии) на 36% по сравнению с контрольной группой. Уменьшение суммарной дозы фентанила сопровождалось снижением частоты послеоперационной тошноты и рвоты – 29,4 и 17,6% соответственно в основной группе, 57,9 и 36,8% в группе сравнения.

Выполнен ряд исследований, в которых изучался превентивный эффект в/в инфузии лидокаина в отношении интенсивности и динамики послеоперационного болевого синдрома. Напомним, что согласно современным критериям, превентивным считается анальгетический эффект, длительность которого превышает 5,5 периода полувыведения препарата [37].

В обзорной работе A.Barreveld и соавт. были проанализированы результаты 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (678 пациентов), в которых оценивался превентивный эффект лидокаина при лапароскопической холецистэктомии, радикальной простатэктомии, нефрэктомии, открытой и лапароскопической гемиколонэктомии, абдоминальной гистерэктомии, тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава, паховом грыжесечении, операциях на молочной железе [38]. Нагрузочная болюсная доза лидокаина в 2 исследованиях составляла 100 мг, в остальных 1,5 мг/кг, скорость инфузии во время операции варьировала от 1,5 до 3 мг/кг/ч, в послеоперационном периоде – от 1,33 мг/кг/ч до 0,3 мг/мин.

В 10 из 13 исследований был отмечен превентивный эффект в/в инфузии лидокаина длительностью более 8,5 ч, т.е. в 5,5 раза и более превышающий период полувыведения препарата. При лапароскопической холецистэктомии 24-ч инфузия лидокаина резко снижала потребность в назначении анальгетиков на протяжении 2 сут после операции.

К превентивному эффекту, бесспорно, относится и способность в/в инфузии лидокаина снижать частоту формирования хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС). В одном из исследований пациентки, которым предстояла мастэктомия, до индукции общей анестезии получали в/в болюс лидокаина до 1,5 мг/кг (максимум 150 мг) [39]. Во время операции и в течение 2 ч после нее проводилась непрерывная инфузия 2 мг/кг/ч (максимальная доза за час не более 200 мг). Пациентки группы сравнения получали аналогичный объем физраствора. Через 6 мес после мастэктомии бо-

левой синдром в группе лидокаина наблюдали у 4 пациенток (12%), в группе сравнения – у 8 (30%). Аналогичные данные были получены в небольшом по объему исследовании, в котором частота ХПБС через 3 мес после мастэктомии составляла 11% в группе лидокаина и 47% в группе плацебо [40].

Как уже упоминалось, повреждение нервов влечет за собой увеличение количества Na^+ -каналов и формирование эктопических нейрональных разрядов, что определяет один из механизмов формирования ХПБС. Эффект лидокаина обусловлен подавлением абнормальной электрической активности Na^+ -каналов по ходу поврежденных нейронов.

Метаанализ 2010 г. (16 рандомизированных исследований, 395 пациентов, которым проводилась инфузия лидокаина и 369 в группах сравнения) позволил сделать заключение, что при абдоминальных операциях (как лапароскопических, так и открытых) периоперационная инфузия лидокаина сопровождается значимым снижением интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках [41]. В большинстве исследований нагрузочный болюс лидокаина составлял 100 мг, скорость последующей инфузии варьировала в пределах 1,5–3 мг/кг/ч. Снижение интенсивности боли (как в покое, так и при активизации) фиксировали в течение 48 ч после операции. Опиоид-сберегающий эффект лидокаина достигал 85%. Длительность пареза кишечника сокращалась в среднем на 28 ч.

Годом позже метаанализ 29 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 1754 пациента, выявил существенные различия в качестве обезболивания при в/в введении лидокаина, в сравнении с применением опиоидов в чистом виде [9]. У пациентов, получавших лидокаин, интенсивность боли по ВАШ (в покое, при кашле и при движении) была достоверно ниже.

Таким образом, продленная периоперационная инфузия лидокаина имеет явное преимущество у пациентов, перенесших абдоминальные операции (в большей степени лапароскопические, чем открытые), в частности, повышает качество обезболивания, уменьшает потребность в опиоидах, снижает частоту опиоид-индуцированной тошноты и рвоты, способствует более быстрому восстановлению функции кишечника, а также сокращает сроки госпитализации.

Авторы вышеупомянутого метаанализа (E. Margret и соавт. [11]) видят наиболее перспективной областью применения методики в/в инфузии лидокаина именно лапароскопические операции, использование при которых эпидуральной анальгезии не является обоснованным.

Кстати говоря, этот факт уже учтен в некоторых клинических рекомендациях. В частности, в 2013 г.

канадская ассоциация общих хирургов совместно с канадской ассоциацией колопроктологов разработала и внедрила в клиническую практику рекомендации *Enhanced Recovery After Surgery Guideline* для пациентов, оперированных в плановом порядке на толстом кишечнике [42]. В разделе №2 данных рекомендаций, посвященном интраоперационному анестезиологическому обеспечению, авторы указывают:

«Интраоперационная инфузия лидокаина, болюс 100 мг до разреза, затем инфузия со скоростью 1–2 мг/кг/ч рекомендуется пациентам, которым выполняются лапароскопические колоректальные операции или открытые операции, в тех случаях, когда есть противопоказания для эпидуральной анестезии. Инфузия лидокаина может быть продолжена в палате пробуждения и прекращена перед переводом в хирургическое отделение. (Уровень доказательности – высокий.)»

В 2016 г. были опубликованы рекомендации *Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline*, разработанные совместно Американским обществом боли, Американским обществом регионарной анестезии и лечения боли и Американским обществом анестезиологов [43]. Рекомендация №19 этого гайдлайна гласит:

«Внутривенная инфузия лидокаина может использоваться в качестве компонента мультимодальной аналгезии у взрослых пациентов при открытых и лапароскопических операциях на брюшной полости при отсутствии противопоказаний (слабая рекомендация, средний уровень доказательности)».

С сожалением приходится констатировать, что не выявлено подобного позитивного эффекта лидокаина при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [44], кардиохирургических операциях [45], тонзилэктомии [46], эндоскопических операциях на почках [47], абдоминальной гистерэктомии [48].

В чем причина дифференцированного аналгетического эффекта, остается не совсем ясным. Одно из объяснений предполагает различия в патофизиологии боли: триггерные механизмы висцеральной боли несколько отличаются от аналогичных механизмов, инициирующих боль при повреждении костных и хрящевых структур в ортопедии и отчасти в кардиохирургии [9]. В некоторой степени боль в абдоминальной хирургии и ощущения болезненного дискомфорта связаны с послеоперационным парезом ЖКТ, а также высокой частотой послеоперационной тошноты и рвоты. Сокращение сроков пареза ЖКТ, а также частоты ПОТР на фоне в/в инфузии лидокаина играет определенную роль в реализации его аналгетического эффекта.

Еще одно подтверждение преимущественного влияния системного введения лидокаина на висцеральный компонент боли можно найти в обзорной работе S. Golzari и соавт. [49], посвященной возможностям применения данного препарата для обезболивания в отделениях неотложной помощи. Авторы отмечают эффективность в/в инфузии лидокаина при купировании пароксизмов ряда нейропатических болевых синдромов (фантомно-болевого, постгерпетической невралгии, комплексного регионального болевого), но наиболее яркий иллюстративный материал представлен возможностями купирования почечной колики (т.е. висцеральной боли). В одной ситуации описана эффективность лидокаина у пациентов с коликой, рефрактерной к опиоидным анальгетикам и НПВС. В/в введение 1,5 мг/кг лидокаина в течение 5 мин приводило к снижению интенсивности боли с 8,7 балла до 1,0 по 10-балльной ВАШ. В другой ситуации у 240 пациентов сравнивалась эффективность в/в введения морфина 0,1 мг и лидокаина 1,5 мг/кг. Было отмечено снижение интенсивности боли <3 баллов в течение 30 мин у 90% пациентов группы лидокаина и 70% группы морфина.

Очень интересные (и неожиданные, на наш взгляд) результаты были получены при сравнительной оценке аналгетического эффекта в/в инфузии лидокаина и морфина у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [50]. В группе пациентов, получавших 5-мин инфузию лидокаина (2 мг/кг), по сравнению с пациентами, получавшими морфин (0,1 мг/кг), интенсивность боли по 10-балльной ВАШ была существенно ниже уже через 15 мин после начала инфузии ($5,7 \pm 1,7$ и $7,0 \pm 1,8$ балла по 10-балльной ВАШ соответственно) и через 30 мин ($4,2 \pm 1,5$ и $6,5 \pm 1,7$ балла соответственно).

Позитивное влияние лидокаина на ишемическую боль было отмечено и в экспериментальном исследовании на добровольцах [51], которые подвергались различным видам ноцицептивной стимуляции (термической, электрической, ишемической). Инфузия лидокаина (суммарная доза 2 мг/кг) характеризовалась аналгетическим эффектом при глубокой ишемической боли (наложение турникета), но не при поверхностной кожной стимуляции. Во многих случаях послеоперационная боль имеет глубокий ишемический компонент за счет нарушения васкуляризации мышечной ткани. В условиях ишемии истощение энергетического потенциала клеток сопровождается усиленным высвобождением цитокинов, которые стимулируют ноцицепторы, усиливая передачу ноцицептивной информации по А-дельта и С-волокнам. Ограничивая высвобождение цитокинов из моно-

цитов и блокируя Na^+ -каналы, лидокаин препятствует реализации этих механизмов.

3. Лидокаин как адьювантный компонент общей анестезии (пропофол-сберегающий эффект, снижение МАК ингаляционных анестетиков)

Логично задаться вопросом – влияет ли интраоперационная инфузия лидокаина (с предоперационной нагрузочной дозой), и если да, то каким образом, на проведение общей анестезии в целом?

Тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола часто используется при операциях на позвоночнике, когда есть потребность в интраоперационном нейрофизиологическом мониторинге. Инфузия лидокаина вносит определенный вклад в антиноцицепцию и глубину седации, позволяя снизить общую дозу пропофола.

Ретроспективный анализ 129 пациентов, оперированных на позвоночнике в условиях ТВА (пропофол+суфентанил), с мониторингом соматосенсорных вызванных потенциалов и двигательных вызванных потенциалов, позволил выявить пропофол-сберегающий и опиоид-сберегающий эффект инфузии лидокаина, которая начиналась во время индукции, проводилась со скоростью 1,5 мг/кг/ч и прекращалась за 45 мин до окончания операции [52]. Скорость инфузии пропофола при использовании лидокаина удалось снизить в среднем со 115 до 99 мкг/кг/мин, а суфентанила в среднем с 0,36 до 0,29 мкг/кг/мин.

В ряде исследований инфузия лидокаина, дополняющая пропофол-опиоидную ТВА, снижала среднюю скорость инфузии пропофола на 14–20% [10, 53, 54]. Плазменная концентрация лидокаина при этом составляла около 3,7 мкг/мл [54]. Кроме того, есть работы, свидетельствующие о способности в/в инфузии лидокаина уменьшать МАК ингаляционных анестетиков [54–56]. При концентрации лидокаина в плазме 1,5–2 и 3,5–11,6 мкг/мл было показано снижение МАК ингаляционных анестетиков на 30–40 и 10–45% соответственно.

Чем объясняются пропофол-сберегающий и МАК-снижающий эффекты лидокаина? Отчасти способностью лидокаина потенцировать ГАМК-ергические механизмы [53, 57, 58]. Кроме того, рассматривается антагонистическое действие лидокаина на N-метил-D-аспартатовые рецепторы [59], способность активировать лимбическую систему, а также действие на натриевые каналы головного мозга [60, 61]. Еще один механизм, посредством которого снижается потребность в гипнотиках (а также потребность в опиоидных анальгетиках), это ограничение ноцицептивной стимуляции, т.е. собственно антиноцицептивный эффект лидокаина [62].

Механизм антиноцицептивного действия низких плазменных концентраций лидокаина был достаточно изучен еще в конце XX в. Была выявлена способность препарата подавлять нейрональную активность С-афферентных волокон [63], снижать активность нейронов задних рогов спинного мозга [64], подавлять постсинаптическую деполяризацию за счет воздействия на NMDA-рецепторы и нейрокининовые рецепторы [65]. Отчасти антиноцицептивное действие обусловлено противовоспалительными свойствами лидокаина – снижением синтеза простагландина (который является не только медиатором воспаления, но и медиатором боли), ограничением миграции гранулоцитов, снижением концентрации свободных кислородных радикалов в поврежденных тканях [1, 25].

Лидокаин подавляет рефлекторные движения в ответ на периферическую хирургическую стимуляцию. Этот эффект наблюдался в том числе в исследованиях, показавших его способность снижать МАК ингаляционных анестетиков [54–56]. Интересно, что снижения МАК и требуемых доз пропофола не наблюдалось при отсутствии хирургической стимуляции. Из этого следует, что данный эффект лидокаина преимущественно обусловлен его воздействием на афферентное звено спинальной рефлекторной дуги.

4. Нейропротективный эффект лидокаина

В исследованиях на животных было показано, что в/в инфузия низких доз лидокаина ограничивала зону инфаркта мозга при экспериментальной фокальной церебральной ишемии, уменьшала апоптоз нейронов, улучшала неврологический исход [66, 67]. Этому факту были даны следующие объяснения – в ранней фазе гипоксии увеличивается входение ионов Na^+ в клетку, что способствует быстрой деполяризации, которая повреждает нейроны. Лидокаин уменьшает ишемическое повреждение клеток, препятствуя повторным деполяризациям за счет блокады натриевых каналов, удаляя свободные радикалы, а также подавляя активность возбуждающей аминокислоты глутамата.

Еще одним возможным механизмом нейропротективного действия лидокаина считают ограничение высвобождения цитохрома С (предполагаемый триггер нейронального апоптоза) и ингибирование активации каспазы-3, т.к. активированная каспаза-3 вызывает фрагментацию ДНК, что в конечном счете приводит к гибели клетки [67].

В ряде клинических работ был продемонстрирован нейропротективный эффект лидокаина. При кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением продленная инфузия лидокаина (болюс 1 мг/кг с последующей инфузией 1 мг/мин на протяжении 48 ч) снижала частоту послеопера-

ционной когнитивной дисфункции у пациентов без сахарного диабета [68], этот эффект сохранялся в течение года после операции.

Нейропротективный эффект после кардиохирургических операций с использованием ИК был отмечен и в более ранних исследованиях [69, 70], которые продемонстрировали способность лидокаина снижать частоту и выраженность послеоперационных когнитивных нарушений, оцениваемых при помощи нейрофизиологического тестирования. В одном случае инфузия лидокаина продолжалась на протяжении 48 ч послеоперационного периода [69], в другом применялась только во время операции [70].

Снижение частоты послеоперационной когнитивной дисфункции на фоне инфузии лидокаина (1 мг/кг в индукции + инфузия 1,5 мг/кг/ч до окончания операции) было выявлено у пациентов, перенесших операции на позвоночнике [71]. Когнитивный статус (по шкале MMSE) был достоверно выше в группе лидокаина через 3 сут после операции, чем в группе сравнения. В группе лидокаина была отмечена более низкая концентрация ИЛ-6, малового альдегида, нейрон-специфической энолазы (маркеры воспалительного ответа, играющего роль в механизмах когнитивной дисфункции).

Выбор дозы лидокаина для внутривенной инфузии

В большинстве описанных клинических исследований болюсная доза лидокаина составляла 100–150 мг, скорость инфузии – от 1 до 1,5 мг/кг/ч. Выбор указанных параметров базировался на многолетнем безопасном использовании таких доз препарата при лечении желудочковых аритмий. При выборе доз лидокаина необходимо учитывать следующие факторы:

- не существует корреляции между массой тела и максимальной плазменной концентрацией лидокаина [72];
- в условиях общей анестезии ограничен объем центрального компартмента и клиренс лидокаина, что повышает его плазменную концентрацию [73];
- пороговая токсическая концентрация лидокаина составляет ≥ 5 мкг/мл;
- болюсная доза 1–2 мг/кг с последующей инфузией 1,5 мг/кг/ч обычно ассоциируется с концентрацией в плазме ≈ 2 мкг/мл, т.е. существенно ниже токсической.

Заключение

Таким образом, на основании имеющихся в литературе данных можно сделать вывод о том, что

интраоперационная в/в инфузия лидокаина со скоростью 1–1,5 мг/кг/ч (по возможности с ее пролонгацией на ранний послеоперационный период) является целесообразным компонентом схем мультимодальной аналгезии. Данная методика позволяет уменьшить интраоперационные дозы пропофолла, МАК ингаляционных анестетиков, снизить послеоперационную потребность в аналгетиках, уменьшить частоту послеоперационной тошноты и рвоты. Помимо этого, инфузия лидокаина позволяет сократить сроки разрешения послеоперационного пареза кишечника (приближаясь в этом отношении к эффекту эпидуральной аналгезии) и, возможно, уменьшить частоту и выраженность послеоперационной когнитивной дисфункции. Наиболее эффективным следует считать применение данной методики при лапароскопических операциях на органах брюшной полости и малого таза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hollmann M., Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93:858–75.
2. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50: 265–82.
3. Fischer L., Bremer M., Coleman E. et al. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. *Anesth. Analg.* 2001; 92:1041–7.
4. Hollmann M., Gross A., Jelacin N., Durieux M. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*. 2001; 95:113–22.
5. Wongyingsinn M., Baldini G., Charlebois P., Liberman S., Stein B., Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2011; 36:241–8.
6. Holte K., Kehlet H. Prevention of postoperative ileus. *Minerva Anesthesiol.* 2002; 68:152–6.
7. Kuo C., Jao S., Chen K., Wong C., Yeh C., Sheen M., Wu C. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97:640–6.
8. Harvey K., Adair J., Isho M., Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am. J. Surg.* 2009; 198:231–6.
9. Vigneault L., Turgeon A., Côté D., Lauzier F., Zarychanski R., Moore L., McIntyre L., Nicole P., Fergusson D. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. J. Anaesth.* 2011; 58:22–37.
10. Kaba A., Laurent S., Detroz B et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007 Jan; 106(1):11–18.
11. Marret E., Rolin M., Beaussier M., Bonnet F. Meta-analysis of

- intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br. J. Surg.* 2008; 95(11):1331–8.
12. Baumann A., Audibert G., Klein O., Mertes P. Continuous intravenous lidocaine in the treatment of paralytic ileus due to severe spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53:128–30.
 13. Kehlet H., Holte K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg* 2001; 182:3–10.
 14. Lynch A., Antony A., Dobbs B., Frizelle F. Bowel dysfunction following spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2001; 39:193–203.
 15. Lynch A., Anthony A., Dobbs B., Frizelle F. Colonic neurotransmitters following spinal cord injury. *Tech. Coloproctol.* 2000; 4:93–97.
 16. Althausen P., Gupta M., Benson D., Jones D. The use of neostigmine to treat postoperative ileus in orthopedic spinal patients. *J. Spinal Disord.* 2001; 14:541–5.
 17. Tverskoy M., Gelman S., Fowler K., Bradley E. Intestinal circulation during inhalation anesthesia. *Anesthesiology.* 1985; 62:462–9.
 18. Sundeman H., Aneman A., Broome M., Haney M., Johansson G., Haggmark S., Biber B., Winso O. Effects of desflurane on the pig intestinal circulation during hypotension. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43:1069–77.
 19. Biber B., Fara J. Intestinal motility increased by tetrodotoxin, lidocaine, and procaine. *Experientia.* 1973; 29:551–2.
 20. Nadrowski L. Paralytic ileus: recent advances in pathophysiology and treatment. *Curr. Surg.* 1983; 40:260–73.
 21. Furness J., Costa M. Adynamic ileus: its pathogenesis and treatment. *Med. Biol.* 1974; 52:82–9.
 22. Bortoff A., Muller R. Stimulation of intestinal smooth muscle by atropine, procaine and tetrodotoxin. *Am. J. Physiol.* 1975; 229:1609–13.
 23. Wallin G., Cassuto J., Hogstrom S., Linden I., Faxen A., Rimback G et al. Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 1987; 66:1008–13.
 24. Wood J. Excitation of intestinal muscle by atropine, tetrodotoxin and xylocaine. *Am. J. Physiol.* 1972; 222:118–25.
 25. Rimback G., Cassuto J., Tolleson P. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth. Analg.* 1990 Apr; 70(4):414–9.
 26. De Clive-Lowe S., Spenser Gray P., North J. Succinylcholine and lignocaine by continuous intravenous drip. *Anesthesia.* 1954; 9(2):96–104.
 27. Lauretti G. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2008; 58(3):280–6.
 28. Finnerup N., Biering-Sorensen F., Johannesen I. et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2005; 102:1023–30.
 29. Abelson K., Høglund A. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neurosci. Lett.* 2002; 317: 93–6.
 30. Hollmann M., Ritter C., Henle P et al. Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anaesthetics. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133:207–16.
 31. Biella G., Sotgiu M. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res.* 1993; 603:201–6.
 32. Cohen S., Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47:910–1.
 33. Nagy I., Woolf C. Lignocaine selectivity reduces C fibre evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated postsynaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain.* 1996; 64:59–70.
 34. Rooney B., Crown E., Hulsebosch C et al. Preemptive analgesia with lidocaine prevents Failed Back Surgery Syndrome. *Exp. Neurol.* 2007; 204(2):589–96.
 35. Ticușis R., Miliauskas P., Samalavicius N., Zurauskas A., Samalavicius N., Zabulis V. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Tech. Coloproctol.* 2014; 18:373–80.
 36. Yon J., Choi G., Kang H., Park J.-M., Yang H. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can. J. Surg.* 2014; 57(3):175–82.
 37. Katz J., Clarke H., Seltzer Z. Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth. Analg.* 2011; 113:1242–53.
 38. Barrevelde A., Witte J., Chahal H., Durieux M., Strichartz G. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth. Analg.* 2013; 116 (5):1141–61.
 39. Terkawi A., Sharma S., Durieux M., Thammishetti S., Brenin D., Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician.* 2015; 18: 139–46
 40. Grigoras A., Lee P., Sattar F., Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin. J. Pain.* 2012; 28:567–72.
 41. McCarthy G., Megalla S., Habib A. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs.* 2010; 70(9):1149–63.
 42. *Enhanced Recovery after Surgery Guideline: Perioperative Pain Management in Patients Having Elective Colorectal Surgery.* A Quality Initiative of the Best Practice in General Surgery Part of CAHO's ARTIC program. Working Group Members: Jason Sawyer, Beverly Morningstar, Frances Chung, Naveed Siddiqui, Stuart McCluskey. Toronto, ON, 2013.
 43. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J. Pain.* 2016; 17(2):131–57.
 44. Martin F., Cherif K., Gentili M. et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2008; 109(1):118–23.
 45. Insler S., O'Connor M., Samonte A. et al. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1995; 9(5):541–6.
 46. Striebel H., Klettke U. Is intravenous lidocaine infusion suitable for postoperative pain management? *Schmerz.* 1992; 6(4):245–50.
 47. Wuethrich P., Romero J., Burkhard F. et al. No benefit from perioperative intravenous lidocaine in laparoscopic renal surgery: a randomised, placebo-controlled study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2012; 29:537–43.
 48. Bryson G., Charapov I., Krolczyk G. et al. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. *Can. J. Anaesth.* 2010; 57:759–66.
 49. Golzari S., Soleimanpour H., Mahmoodpoor A., Safari S., Ala A. Lidocaine and pain management in the emergency department: a review article. *Anesth. Pain Med.* 2014; 4(1):e15444.
 50. Vahidi E., Shakoor D., Meybody M., Saeedi M. Comparison of intravenous lidocaine versus morphine in alleviating pain in patients with critical limb ischemia. *Emerg. Med. J.* 2015; 32(7): 516–9.
 51. Froelich M., McKeown J., Worrell M et al. Intravenous lidocaine reduces ischemic pain in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35:249–54.
 52. Sloan T., Mongan P., Lyda C., Koht A. Lidocaine infusion adjunct to total intravenous anesthesia reduces the total dose of propofol during intraoperative neurophysiological monitoring. *J. Clin. Monit. Comput.* 2014; 28:139–47
 53. Senturk M., Pembeci K., Menda F., Ozkan T., Gucyetmez B., Tugrul M., Camci E., Akpir K. Effects of intramuscular administration of lidocaine or bupivacaine on induction and main-

- tenance doses of propofol evaluated by bispectral index. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89(6):849–52.
54. Altermatt F., Buggedo D., Delfino A., Solari S., Guerra I., Munoz H., Cortinez L. Evaluation of the effect of intravenous lidocaine on propofol requirements during total intravenous anaesthesia as measured by bispectral index. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108(6): 979–83.
 55. Himes R., DiFazio C., Burney R. Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology.* 1977; 47(5):437–40.
 56. Doherty T., Redua M., Queiroz-Castro P., Egger C., Cox S., Rohrbach B. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Vet. Anaesth. Analg.* 2007; 34(2):125–31.
 57. Gottschalk A., McKay A., Malik Z., Forbes M., Durieux M., Groves D. Systemic lidocaine decreases the bispectral index in the presence of midazolam, but not its absence. *J. Clin. Anesth.* 2012; 24(2):121–5.
 58. Lauwick S., Kim do J., Michelagnoli G., Mistraretti G., Feldman L., Fried G., Carli F. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can. J. Anaesth.* 2008; 55(11): 754–60.
 59. Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 138(5):876–82.
 60. Rykaczewska-Czerwinska M. Antinociceptive effect of lidocaine in rats. *Pharmacol. Rep.* 2006; 58(6):961–5.
 61. Waxman S., Hains B. Fire and phantoms after spinal cord injury: Na⁺ channels and central pain. *Trends Neurosci.* 2006; 29(4):207–15.
 62. Hans G., Lauwick S., Kaba A., Bonhomme V., Struys M., Hans P., Lamy M., Joris J. Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105(4): 471–9.
 63. Woolf C., Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain.* 1985; 23(4):361–74.
 64. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br. Med. Bull.* 1991; 47(3):619–30.
 65. Devor M., Wall P., Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain.* 1992; 48(2):261–8.
 66. Lei B., Cottrell J., Kass I. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia. *Anesthesiology.* 2001; 95:445–51.
 67. Lei B., Popp S., Capuano-Waters C. et al. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2004; 125:691–701.
 68. Mathew J., Mackensen G., Phillips-Bute B. et al. Randomized, double blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke.* 2009; 40:880–7.
 69. Mitchell S., Pellett O., Gorman D. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67(4): 1117–24.
 70. Wang D., Wu X., Li J. et al. The effect of lidocaine on early post-operative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 95:1134–41.
 71. Chen K., Wei P., Zheng Q., Zhou J., Li J. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21:1402–7.
 72. Nordstrom H., Stange K. Plasma lidocaine levels and risks after liposuction with tumescent anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49: 1487–90.
 73. Thomasy S., Pypendop B., Ilkiw J. et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. *Am. J. Vet. Res.* 2005; 66:1162–6.

Поступила 25.03.17

Принята к печати 10.04.17