

Баялиева А. Ж.¹, Янкович Ю. Н.²

О БИОДОСТУПНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОПИОИДОВ ПРИ ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЕ

(аналитический обзор опыта зарубежных коллег за последние годы)

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, Казань;

²ГАОЗ «Городская клиническая больница №7», 420103, Казань

Статья посвящена вопросам эпидуральной анальгезии с использованием опиоидных анальгетиков. В работе проведен анализ клинической эффективности эпидурального применения опиоидов, перечислены возможные осложнения и опасности данного метода обезболивания. Биодоступность морфина и фентанила для спинного мозга при эпидуральном введении позволяет достичь анальгетического эффекта на определенном уровне блока и более эффективно, чем при системном применении. Однако побочные эффекты опиоидов, в том числе депрессия дыхания, встречаются и при эпидуральном введении (до 3%), поэтому необходим мониторинг безопасности пациента.

Ключевые слова: эпидуральная блокада, морфин, фентанил, терапия боли, послеоперационная боль.

Для цитирования: Баялиева А.Ж., Янкович Ю.Н. О биодоступности и эффективности применения опиоидов при эпидуральной блокаде (аналитический обзор опыта зарубежных коллег за последние годы). *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12 (2): 76–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-76-81>.

Для корреспонденции: Баялиева Айнагуль Жолдошевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф, Казанский государственный медицинский университет, 420012, Казань. E-mail: bayalieva1@yandex.ru

Bayalieva A.Zh.¹, Yankovich J.N.²

BIOAVAILABILITY AND EFFICACY OF OPIOID USE WITH EPIDURAL BLOCKADE (an analytical review of the experience of foreign colleagues in recent years)

¹Kazan' State Medical University, 420012, Kazan', Russian Federation;

²Emergency Medicine Center, Kazan' City Clinical Hospital #7, 420103, Kazan', Russian Federation

The article is devoted to the questions of epidural analgesia with the use of opioid analgesics. The work analyzes the clinical effectiveness of epidural use of opioids, lists possible complications and cautions of this method of anesthesia. Bioavailability of morphine and fentanyl for the spinal cord with epidural administration allows to achieve analgesic effects at a certain block level more effectively than with systemic administration. However, the side effects of opioids in the form of respiratory depression are also found with epidural administration (3%), so patient safety monitoring is necessary.

Key words: epidural blockade; morphine; fentanyl; pain therapy; postoperative pain.

For citation: Bayalieva A.Zh., Yankovich J.N. Bioavailability and efficacy of opioid use with epidural blockade (an analytical review of the experience of foreign colleagues in recent years). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli* (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal). 2018; 12 (2): 76–81. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-76-81>.

For correspondence: Aynagul Zh. Bayalieva, the Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, disaster medicine, Kazan' State Medical University, 420012, Kazan', Russian Federation. E-mail: bayalieva1@yandex.ru

Information about authors:

Bayalieva A.Zh. <http://orcid.org/0000-0001-7577-3284>

Yankovich J.N. <http://orcid.org/0000-0002-1399-9672>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23 April 2018

Accepted 10 May 2018

Применение при эпидуральной анестезии и анальгезии опиоидов с местными анестетиками в сниженных концентрациях для уменьшения влияния на гемодинамику занимает определенную нишу в

практической деятельности врачей. Данный способ обезболивания характеризуется авторами как безопасное, патогенетически обоснованное средство борьбы с болью [1]. Однако имеются и противники

данного метода эпидурального блока, и их мнение также заслуживает внимания. Во-первых, все осложнения, связанные с опиоидами, описанные при их системном введении, могут наблюдаться и при эпидуральном; соотношение частоты осложнений нуждается в дальнейшем изучении. Во-вторых, вызывает вопросы целесообразность применения опиоидов. Имеется возможность эпидуральной блокады только местными анестетиками, которую при недостаточной эффективности можно комбинировать с мультимодальными схемами обезболивания. В-третьих, основным сдерживающим фактором применения опиоидов в нашей стране является состав раствора морфина гидрохлорида, включающий в качестве консерванта тиосульфат натрия. Следует отметить, что в ряде инструкций по применению препарата морфина гидрохлорида имеется официальное указание на возможность эпидурального применения. Считаем абсолютно необходимым изучение официальной инструкции производителя при введении любого препарата в эпидуральное пространство.

Таким образом, детальное рассмотрение данных вопросов очень важно, ведь с учетом опыта, накопленного зарубежными коллегами, и в связи с изменением нормативной базы в нашей стране должна быть сформирована концепция использования опиоидов при эпидуральном блоке.

Как известно, адекватное обезболивание в периоперационном периоде по-прежнему остается актуальной проблемой, несмотря на разработку и внедрение новых техник анестезии, позволяющих обеспечить максимальный комфорт пациента и минимум побочных эффектов. Мы знаем, что боль является лишь отображением вызванных операционным стрессом изменений в организме, потому так важен комплексный подход к ее лечению.

Патофизиология применения опиоидов в составе эпидурального блока

Первые упоминания о введении опиоидов в эпидуральное пространство датируются 1976 г. [2]. За рубежом, благодаря своим свойствам, наибольшее распространение среди опиоидов, вводимых эпидурально, получил морфин, позволяющий достичь длительного анальгетического эффекта в послеоперационном периоде.

Каковы же патофизиологические основы действия опиоидов при эпидуральном введении? В основном для этого используются два анальгетика – морфин и фентанил. При эпидуральном введении данные препараты абсорбируются венозными сплетениями, частично проникая через твердую мозговую оболочку в спинномозговую жидкость.

Наркотические анальгетики диффундируют в желатинозную субстанцию задних рогов спинного мозга, где связываются с опиоидными рецепторами. Время наступления и продолжительность анальгезии зависят от сродства наркотического анальгетика к опиоидным рецепторам спинного мозга и дозы используемого препарата, а также от его способности диффундировать в субарахноидальное пространство. Свойства морфина и фентанила определяют их молекулярная масса и липофильность. Так, фентанил проявляет липофильные свойства, а гидрофильные свойства более выражены у морфина, имеющего гидроксильные группы. Высокая водорастворимость морфина обеспечивает медленное начало действия препарата и большую продолжительность действия. Морфин медленно проникает через твердую мозговую оболочку и в вещество спинного мозга, в связи с чем эффект от введения развивается отсроченно – через 40–80 мин от момента введения, но сохраняется в течение 16–24 ч. Фентанил же, высоко растворимый в жирах, при введении в эпидуральное пространство действует гораздо быстрее морфина, но имеет меньшую продолжительность действия. Фентанил быстро диффундирует в вещество мозга, при этом анальгетический эффект достигается в среднем в течение 5–10 мин, после чего препарат всасывается в системный кровоток, в результате чего его концентрация в спинномозговой жидкости снижается в течение 4 ч [3]. С этими же свойствами связано ограничение ростральной диффузии препарата; спинальная анестезия развивается сегментарно, на уровне введения анальгетика. Эффект развивается быстро, но непродолжителен по времени. Необходимо помнить, что при эпидуральном введении фентанила, суфентанила и других липофильных анальгетиков значительно повышается риск развития депрессии дыхания в связи с диффузией действующего вещества в системный кровоток. Морфин, имеющий гидрофильные свойства, медленно проникает через ГЭБ, в меньшей мере связывается с жировой клетчаткой эпидурального пространства, но обладает большим сродством к опиоидным рецепторам спинного мозга, и длительно сохраняется в высокой концентрации в плазме. Таким образом, действие морфина развивается позже, имеет большую продолжительность, а область воздействия на спинной мозг значительно шире, нежели у фентанила [4].

Клиническая эффективность сочетанного применения местных анестетиков и опиоидов

Эпидуральное введение опиоидов позволяет добиться выраженного сенсорного блока при

минимальной моторной и симпатической блокаде. В совокупности со снижением потребности в интра- и послеоперационном системном введении наркотических анальгетиков это позволяет достичь:

- уменьшения длительности ИВА,
- более быстрой активизации пациентов,
- сокращения продолжительности госпитализации,
- минимизации риска осложнений, связанных с длительным постельным режимом, – гипоксии, ателектазов,
- уменьшения потребности в кислородотерапии [5, 6].

Благодаря данным положительным эффектам совместного применения местных анестетиков и опиоидов уменьшается гипоксемия и увеличивается доставка кислорода тканям [7, 8]. Известно стимулирующее влияние ЭА на восстановление активности бронхиальных адренорецепторов [9]. При отсутствии адекватной анальгезии повышается ригидность мышц грудной клетки и брюшной стенки, страдающий от боли пациент с трудом откашливается, что в совокупности приводит к застою трахеобронхиального секрета, развитию инфекции нижних дыхательных путей, а также снижению дыхательного объема, жизненной емкости легких и альвеолярной вентиляции [9–11]. Кроме того, болевой синдром тесно связан с активацией симпатической нервной системы, что приводит к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и потребности миокарда в кислороде [12], активирует прокоагулянты [13], что в сочетании с невозможностью ранней мобилизации значительно увеличивает риск тромбообразования. Боль сопровождается увеличением уровня антидиуретического гормона, альдостерона, адреналина, кортизола, что приводит к развитию катаболического ответа на повреждение и стрессовой гипергликемии.

В чем же преимущество эпидурального использования опиоидов перед системным?

Преимущество эпидурального введения опиоидов связано с биодоступностью препаратов для спинного мозга.

При системном введении морфин оказывает подавляющее воздействие на продольную перистальтику тонкого и толстого кишечника, повышает тонус привратника, илеоцекального клапана, анального сфинктера, тогда как его введение интратекально в меньшей мере угнетает моторику кишечника и может быть целесообразно, в том числе, для разрешения послеоперационного пареза кишечника [14]. Купирование болевого синдрома может приводить к более быстрому разрешению пареза за счет деактивации спинальной рефлекторной дуги, подавляющей моторику гладкой мускулатуры. Несмотря

на вышеописанное, опиоиды не являются «идеальным анальгетиком» и, как правило, используются в комбинации с местными анестетиками (синергизм с которыми позволяет обеспечить максимальный анальгетический эффект и минимизировать побочные явления), а также с различными нефармакологическими методиками.

Первым одобренным к эпидуральному введению анальгетиком в Российской Федерации стал морфин: возможно болюсное введение препарата в дозировке 30–100 мкг/кг либо непрерывная инфузия со скоростью 0,2–0,4 мг/ч. При эпидуральном введении перед операцией морфина с пролонгированным высвобождением действующего вещества можно добиться анальгезии на период вплоть до 48 ч (доза < 15 мг), что гораздо предпочтительнее в/в введения препарата в послеоперационном периоде. При сравнении группы, получавшей плацебо, и группы, которой эпидурально вводился морфин, было выявлено, что применение морфина позволяет снизить потребность во в/в введении наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде и минимизировать интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале.

Несмотря на значительную эффективность эпидурального введения морфина в целях интра- и послеоперационного обезболивания, использование метода, особенно амбулаторное, значительно ограничено в силу длительности сохранения риска побочных эффектов [15]. При сравнительном анализе эффектов опиоидов при эпидуральном и системном применении была установлена повышенная частота развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), кожного зуда у пациентов, получавших морфин системно, тогда как при эпидуральном введении препарата данные побочные явления наблюдались реже. Случаи депрессии дыхания отмечались сравнительно редко [16, 17].

Наиболее частый побочный эффект при введении опиоидов эпидурально – кожный зуд. При введении морфина, как правило, зуд развивается в области кожных покровов лица, что позволяет предположить причину зуда – взаимодействие опиоидов с ядром тройничного нерва, а также выброс гистамина со стимуляцией гистаминовых рецепторов С-волокон, участвующих в проведении болевого импульса, а также стимуляцию серотонинергических и мю- и каппа-опиоидных рецепторов. Лечение заключается в назначении антигистаминных препаратов, агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов, антагонистов серотонинергических и опиоидных рецепторов, НПВС, пропофола [18, 19].

Развитие синдрома ПОТР связано как с миграцией опиоидов в системный кровоток, так и с непосредственной стимуляцией опиоидных рецепторов

в продолговатом мозге, расположенных вблизи от рвотного центра, задержкой опорожнения желудка и воздействием на вестибулярный аппарат. Частота возникновения синдрома ПОТР достигает 30%. Морфин вызывает развитие данного осложнения намного чаще, по сравнению с фентанилом. Наблюдается зависимость от дозы вводимого препарата [20]. Для купирования синдрома целесообразно назначать ондансетрон, дроперидол, дексаметазон.

Также при введении морфина нередко развивается задержка мочеиспускания – как правило, на 1-е сут, в результате взаимодействия опиоидов с рецепторами в крестцовом отделе спинного мозга, угнетения парасимпатической импульсации и атонии мочевого пузыря [21]. Решение проблемы заключается в установке уретрального катетера и использовании налоксона и налбуфина.

Наиболее же серьезным (и достаточно редким) осложнением эпидурального введения наркотических анальгетиков является депрессия дыхания. Частота развития угнетения дыхания составляет около 3% и характеризуется значительной дозозависимостью. Развитие данного осложнения также связано с распространением опиоида в краниальном направлении и воздействием на опиоидные рецепторы продолговатого мозга вблизи дыхательного центра. Развитие ранней (через 2 ч) депрессии дыхания связано с введением фентанила и встречается редко. При введении морфина наблюдается отсроченная депрессия дыхания (через 6–12 ч). Несмотря на редкость подобных эффектов при введении опиоидов в эпидуральное пространство, угнетение дыхательного центра остается грозным осложнением, что послужило толчком к разработке рекомендаций по распознаванию, предотвращению и лечению вышеуказанного состояния [22].

Что же делать, чтобы избежать развития депрессии дыхания? Во-первых, необходимо своевременное выявление групп риска: тщательно проводить сбор анамнеза и осмотр пациента, с целью выявить эпизоды сонного апноэ в анамнезе, ожирение, сопутствующие заболевания, в особенности

сердечно-сосудистой и дыхательной системы, постоянный прием препаратов, нежелательные эффекты после введения опиоидов в прошлом. При выявлении факторов риска нужно рассмотреть возможность проведения неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением на выдохе. Конкретных рекомендаций касательно выбора опиоидного анальгетика и способа его введения не имеется, т. к. ни одно исследование не выявило достоверных преимуществ болюсного либо пролонгированного эпидурального введения опиоидов по сравнению с обычным в/в способом в отношении риска развития депрессии дыхания. Также не выявлено значимой разницы в воздействии на дыхательный центр между липо- и гидрофильными опиоидными анальгетиками. Учитывая дозозависимость эффекта, стоит отдавать предпочтение низким дозам наркотических анальгетиков. При сопутствующем введении седативных препаратов, гипнотиков, магнезии, опиоидов парентерально или нейроаксиально, риск депрессии дыхания возрастает, что требует усиленного мониторинга жизненно важных функций организма. Необходимо включать дополнительные методы мониторинга: определение уровня pO_2 , pCO_2 , глубины седации. Пациент группы риска, находящийся в ясном сознании, без признаков дыхательной недостаточности и гипоксемии, должен получать увлажненный кислород в течение всего периоперационного периода. При скомпрометированной дыхательной функции пациент переводится на неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха. Разноречивы данные относительно применения налоксона и налтрексона в лечении развившейся дыхательной недостаточности. При развитии депрессии дыхания, гипоксемии, необходимы соответствующие реанимационные мероприятия. Необходимо помнить, что развитие депрессии дыхания наблюдается в основном при введении доз более 300 мкг.

За рубежом рекомендованы определенные дозировки для безопасного введения опиоидов в эпидуральное пространство (см. табл.).

Дозировки для безопасного введения опиоидов в эпидуральное пространство

The dosages for safe administration of opioids into epidural space

	Дозировка в разведении	Доза для болюса	Доза для инфузии	Доза спасения
Морфин	20–40 µg/ml	2–5 mg	0.2–0.4 mg/h	0.1–0.2 mg/30 min
Гидроморфин	10 µg/ml	0.5–1.5 mg	0.1–0.2 mg/h	0.04 mg /10 min
Фентанил	2–5 µg/ml	50–100 µg	0.5–1 µg/kg/h	10–20 µg /10 min
Суфентанил	0.2–0.35 µg/ml	20–40 µg	0.1–0.2 µg/kg/h	2–5 µg /10 min

Доза спасения – rescue dose – доза опиоидного анальгетика, требующаяся для купирования прорывной боли, как правило, составляет 5–15% от суточной дозы.

При анализе данных исследований становится очевидно, что использование опиоидов для эпидуральной анальгезии является относительно безопасным (при соблюдении рекомендаций) и эффективным методом лечения боли. Введение опиоидов позволяет снизить дозировки системных наркотических анальгетиков при сохранении должного качества обезболивания и минимизации побочных эффектов, что важно для пациентов, ослабленных обширным оперативным вмешательством либо хроническими заболеваниями, групп высокого риска [23]. Однако один из ведущих специалистов в данном вопросе Bujedo B.M. говорит в последней статье о сохраняющейся неоднозначности отношения к нейроаксиальному применению опиоидов. Как при системном, так и при нейроаксиальном применении наркотические анальгетики могут провоцировать развитие гиперальгезии [24]. Вероятнее всего, механизм развития послеоперационной гиперальгезии в данном случае связан с NMDA-рецепторами [25]. Можно ли считать, что в таком случае утрачивается преимущество интратекального введения опиоидов? Bujedo B.M. оставляет этот вопрос открытым и демонстрирует данные об эффективности кетамина, ингибиторов циклооксигеназы и клонидина для предотвращения послеоперационной гиперальгезии [26]. Автор указывает на необходимость дифференцировать препараты, вводимые нейроаксиально, на обладающие исключительно местным или системным действием, а также на актуальность исследования механизмов синергии между опиоидами и противосудорожными и противовоспалительными средствами, габапентином, клонидином, антагонистами NMDA-рецепторов [27, 28].

Подводя итоги, можно заключить, что сохраняется большое количество открытых вопросов в отношении нейроаксиального применения опиоидов, несмотря на значительный практический опыт использования. Для отечественной практики требуются свой опыт и анализ нейроаксиального применения наркотических анальгетиков. Необходимо дальнейшее исследование данного вопроса в плане определения четких клинических показаний для этого метода анальгезии и необходимого мониторинга безопасности пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (nn. 2–6, 9–28 см. REFERENCES)

1. Семенихин А.А., Баратова Л.З. Оценка эффективности эпидуральных блокад сниженными концентрациями местных

анестетиков. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2009; 3 (4): 21–6.

7. Овечкин А. М., Решетняк В. К. Использование длительной эпидуральной анальгезии для предупреждения операционного стресс-ответа и послеоперационных болевых синдромов. *Боль*. 2003; 1: 61–5.
8. Немытин Ю. В., Корниенко А. Н., Иванченко В. И. и др. Эпидуральная анестезия в кардиоанестезиологии. *Военно-медицинский журнал*. 1997; 3: 34–40.

REFERENCES

1. Semenikhin A.A., Baratova L.Z. The assessment of effectiveness of epidural blocks using lower concentrations of local anesthetics. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2009; 3 (4): 21–6. (in Russian).
2. Behar M., Magora F., Olshwang D., Davidson J.T. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*. 1976; 1: 527–8.
3. Bujedo B.M. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. *Pain Practice*. 2014; 350–64.
4. Bujedo B.M., Santos S.G., Azpiazu A.U. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *Journal of Opioid Management*. 2012; 177–92.
5. Blay M., Orban J.C., Rami L., Gindre S., Chambeau R., Batt M. et al. Efficacy of low-dose intrathecal morphine for postoperative analgesia after abdominal aortic surgery: a double-blind randomized study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2006; 31 (2): 127–33.
6. Alhashemi J.A., Sharpe M.D., Harris C.L., Sherman V., Boyd D. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2000; 14 (6): 639–44.
7. Ovechkin A.M., Reshetnyak V.K. Using of continuous epidural analgesia in order to prevent operative stress response and postoperative pain syndroms. *Bol'*. 2003; 1: 61–5. (in Russian).
8. Nemytin Yu.V., Kornienko A.N., Ivanchenko V.I. et al. Epidural anesthesia in cardioanesthesiology. *Voенно-vtditsinskiy zhurnal*. 1997; 3: 34–40. (in Russian).
9. Ballantyne J., Carr D., de Ferranti S. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesthesia and Analgesia*. 1998; 86: 598–612.
10. Hopf H., Weitz J. Postoperative pain management. *Archives of Surgery*. 1994; 129: 128–32.
11. Liu S., Carpenter R., Neat J. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1474–506.
12. Livingston E., Passaro E. Postoperative ileus. *Digestive Diseases and Sciences*. 1990; 35: 121–32.
13. Adams H., Wolf C., Michaelis C., Hempellman G. Postoperative course and endocrine response of geriatric patients with fractured neck of femur. *Anästhesi Intensivther Notfallmed*. 1990; 25: 263–70.
14. Frantzides C., Cowles V., Salaymen B. et al. Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period. *The American Journal of Surgery*. 1992; 163: 144–9.
15. Bujedo B.M. A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Research and Treatment*. 2012; 6 (12): 145.
16. Youssef N., Orlov D., Alie T., Chong M., Cheng J. et al. What epidural opioid results in the best analgesia outcomes and fewest side effects after surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and Analgesia*. 2014; 965–77.
17. Bujedo B.M., Bizueta I.T., Santos S.G. and Adrián R. Garde. Multimodal approaches to postoperative pain management and convalescence. *Revista Espanola de Anestesiología y Reanimación*. 2007; 54 (1): 29–40.
18. Kumar K., Singh S.I. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *Journal of Anesthesiology and Clinical Pharmacology*. 2013; 29: 303–7.
19. Bujedo B.M. An Update on Neuraxial Opioid Induced Pruritus

- Prevention. *Journal of Anesthesia and Critical Care: Open Access*. 2016; 6 (2): 2–26.
20. Youssef N., Orlov D., Alie T., Chong M., Cheng J. et al. What epidural opioid results in the best analgesia outcomes and fewest side effects after surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and Analgesia*. 2014; 965–77.
 21. Malinovsky J.M., Lepage J.Y., Karam G., Pinaud M. Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report. *Journal of Clinical Anesthesiology*. 2002; 14 (7): 535–8.
 22. Practice guidelines for the prevention, detection and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration: An updated report by the American Society of Anesthesiologists, Task Force on Neuraxial Opioids. *Anesthesiology*. 2009; 110: 218–30.
 23. Bujedo B.M. Clinical pharmacology of spinal opioids for the treatment of pain: A current update on proper usage. *Journal of Pharmacology and Medicinal Chemistry*. 2017; 1 (1): 23–4.
 24. Cooper D.W., Lindsay S.L., Ryall D.M. et al. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to I.V. morphine? *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 78: 311–3.
 25. Song B., Marvizon J.C. N-methyl-D-aspartate receptors and large conductance calcium-sensitive potassium channels inhibit the release of opioid peptides that induce mu-opioid receptor internalization in the rat spinal cord. *Neuroscience*. 2005; 136: 549–652.
 26. Hansen C., Gilron I., Hong M. The effects of intrathecal gabapentin on spinal morphine tolerance in the rat tail-flick and paw pressure tests. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 99: 1180–4.
 27. Mugabure B.B., González S.S., Tranque B.I. et al. Perioperative pain management in patients receiving chronic opioid therapy. *Revista de la Sociedad Espanola del Dolor*. 2009; 16: 288–97.
 28. Bujedo B.M. Physiology of spinal opioids and its relevance for pain management selection. *Open Journal of Pain Medicine*. 2017; 1: 21–6.

Поступила 23.04.18
Принята к печати 10.05.18