

Овечкин А.М., Политов М.Е.

ДЕКСАМЕТАЗОН И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ

ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)», 119991, Москва

Обзор содержит анализ анальгетического и опиоид-сберегающего действия дексаметазона при его системном введении. Указанные эффекты максимально проявляются при превентивном назначении препарата – за 1,5–2 ч до операции. Наиболее перспективной областью применения дексаметазона в качестве компонента анестезиологического обеспечения является лапароскопическая хирургия. В ортопедической клинике применение дексаметазона позволяет увеличить длительность действия блокад периферических нервов и сплетений (как сенсорного, так и моторного блока), при этом перинеуральное введение (добавление к растворам местных анестетиков) не имеет преимуществ перед внутривенным. Однократное назначение стандартной дозы дексаметазона (8 мг) не сопровождается возникновением клинически значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: дексаметазон, послеоперационная анальгезия.

Для цитирования: Овечкин А.М., Политов М.Е. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12 (3): 148–154. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-3-148-154>.

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

Ovechkin A.M., Politov M.E.

DEXAMETHASONE AND POSTOPERATIVE ANALGESIA

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

The review contains the analysis of analgesic and opioid-saving action of dexamethasone in its systemic administration. These effects are most evident in the preventive administration of the drug 1.5–2 hours before surgery. The most promising area of application of dexamethasone as a component of anesthetic support is laparoscopic surgery. In the orthopedic clinic, the use of dexamethasone can increase the duration of action of peripheral nerve blockades and plexuses (both sensory and motor block), while perineural administration (addition to the local anesthetics) has no advantages over intravenous injection. Single administration of a standard dose of dexamethasone (8 mg) is not accompanied by the occurrence of clinically significant side effects.

Key words: dexamethasone, postoperative analgesia.

For citation: Ovechkin A.M., Politov M.E. Dexamethasone and postoperative analgesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2018; 12 (3): 148–154. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-3-148-154>.

For correspondence: Alexei M. Ovechkin, MD, PhD, DSc, professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, 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 July 2018
Accepted 10 August 2018*

В последние годы в литературе появилось достаточно много сообщений об успешном применении дексаметазона в качестве адъюванта местных анестетиков при выполнении различных блокад периферических нервов и сплетений [1–5]. Мы тоже коснемся этой темы, однако в наибольшей степени речь пойдет о гораздо менее изученном анальгетическом эффекте системного введения препарата.

Системное (в/в) введение дексаметазона в анестезиологической практике обычно рассматривается как мера профилактики ПОТР. Однако, на наш

взгляд, потенциал этого препарата в анестезиологии существенно шире.

Данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность применения дексаметазона в схемах мультимодальной анальгезии

Внутривенное введение дексаметазона снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в опиоидных анальгетиках на протяжении

ограниченного промежутка времени (уровень доказательности I) [6].

Предоперационное назначение дексаметазона более эффективно, чем его интра- или послеоперационное введение (уровень доказательности I) [6].

Умеренно выраженная гипергликемия может являться следствием периоперационного назначения кортикостероидов (уровень доказательности II) [6].

Добавление дексаметазона к растворам местных анестетиков увеличивает продолжительность сенсорного и моторного блока при выполнении блокады плечевого сплетения, равно как и в/в введение препарата (уровень доказательности II) [6].

Основные свойства дексаметазона

Дексаметазон – синтетический адренокортикальный стероид, применяемый в анестезиологии чаще всего как препарат антиэметического действия. Действие дексаметазона имеет достаточно продолжительный характер, что обусловлено длительным периодом полувыведения – 36–54 ч. Препарат характеризуется двумя основными свойствами – противовоспалительным и иммуносупрессивным.

Максимальный эффект дексаметазона обычно развивается в течение 1–2 ч после его введения, в течение которых препарат проникает через клеточные мембраны и изменяет транскрипцию генов. Назначение стероидных препаратов за 60 мин до хирургической травмы является принципиальным для снижения интенсивности боли и воспалительной реакции тканей [7]. Антиэметический эффект дексаметазона тоже более выражен, если препарат вводится до индукции анестезии, чем в конце операции.

Почему из всего ряда глюкокортикоидных препаратов в качестве анальгетика мы рассматриваем именно дексаметазон?

Как известно, основным натуральным глюкокортикоидом является кортизол. Синтетические глюкокортикоиды характеризуются различными фармакокинетическими свойствами, а также общей мощностью действия и преимущественным преобладанием глюкокортикоидной или минералокортикоидной активности. Чаще всего в клинической практике применяются преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон. Если противовоспалительный эффект кортизола принять за 1, то соответствующее свойство преднизолона, метилпреднизолона и дексаметазона можно характеризовать как 4, 5 и 25 [8]. В данном аспекте дексаметазон имеет неоспоримое преимущество.

Биологическая активность введенного кортизола сохраняется в течение 8 ч, преднизолона – 24 ч, метилпреднизолона – 36 ч, дексаметазона – 72 ч [8]. Еще один плюс в пользу дексаметазона.

Механизмы анальгетического действия дексаметазона

Механизмы анальгетического эффекта дексаметазона остаются недостаточно изученными. Основным свойством дексаметазона, позволяющим рассматривать его в качестве компонента схем послеоперационного обезболивания, является способность подавлять синтез простагландинов. Как и все глюкокортикоиды, он угнетает активность и циклооксигеназы, и фосфолипазы.

Связываясь с глюкокортикоидными рецепторами в цитозоле клеток, дексаметазон снижает уровень брадикинина в тканях (основного медиатора, который усиливает ноцицептивную стимуляцию из зоны повреждения), а также препятствует высвобождению нейропептидов из нервных окончаний [9].

Дексаметазон подавляет секрецию кортизола посредством торможения гипоталамо-гипофизарно-адреналового аксиса.

Что касается перинеурального введения, продемонстрировано прямое тормозное действие глюкокортикоидов на передачу ноцицептивных стимулов ноцицептивными С-волоками [10], а также подавление эктопических нейрональных разрядов в поврежденных нервных волокнах [11]. Есть мнение, что анальгетический эффект однократного введения глюкокортикоидов вообще и дексаметазона в частности является следствием уменьшения локального отека тканей в зоне повреждения.

Дексаметазон: куда вводить – перинеурально или внутривенно?

Целесообразность перинеурального введения дексаметазона, как адъюванта МА, увеличивающего длительность блокады, была подтверждена в нескольких метаанализах [1, 12, 13], в то время как эффективность в/в введения препарата в качестве анальгетика до недавнего времени оставалась предметом острых дискуссий. Высказываются мнения, что дексаметазон способен оказывать прямое тормозное влияние на периферические нервные волокна, а также оказывать синергистический эффект с адреналином. Эти суждения далеко не всегда подтверждаются даже в экспериментальных исследованиях.

Кроме того, структура острой послеоперационной боли включает в себя далеко не только трансмиссию ноцицептивных стимулов, но и прямое

повреждение нервных волокон, обусловленное, в том числе, выбросом медиаторов воспаления. Дексаметазон, глюкокортикоид длительного действия, обладает выраженными противовоспалительными свойствами, одновременно увеличивая продукцию противовоспалительных субстанций и снижая синтез медиаторов воспаления. Эти характеристики препарата, вероятно, определяют системный механизм пролонгации им регионарного блока.

С другой стороны, перинеуральное введение дексаметазона относится к категории «off-label». Локальная нейротоксичность является серьезной проблемой использования МА, и адъюванты в этой ситуации зачастую играют негативную роль. Известно, что дексаметазон в концентрации 133 мкг/мл в комбинации с ропивакаином повышает токсическое действие МА на изолированный сенсорный нерв [14]. В экспериментальных работах были получены данные, что наиболее часто используемые растворы МА (бупивакаин, ропивакаин) при добавлении к ним дексаметазона натрия фосфата способны кристаллизоваться, даже при обычной pH. Случайное внутрисосудистое (или субарахноидальное) введение кристаллизовавшихся растворов создает угрозу безопасности пациентов. Все вышеуказанные факторы в сочетании с аналогичным влиянием перинеурального и в/в введения дексаметазона заставляют делать выбор в пользу последнего.

Более того, принципиальных различий эффективности в/в и перинеурального введения препарата нет. Доступны данные метаанализа Wen-Ling Zhao с соавт., включившего 10 рандомизированных контролируемых исследований, всего 749 пациентов [15]. В 7 исследованиях выполнялась блокада плечевого сплетения, в одном – блокада седалищного нерва, в другом блокады лодыжечных нервов и еще в одном случае – блокада перианальной зоны. Влияние в/в или перинеурального введения дексаметазона на длительность регионарной блокады было одинаковым (среднее различие 0,03 ч), за исключением тех случаев, когда при перинеуральном введении к раствору МА кроме дексаметазона добавлялся адреналин (среднее различие 3,96 ч). Два способа введения дексаметазона не различались по частоте побочных эффектов или 24-часовой потребности в опиоидных анальгетиках.

Анальгетический эффект дексаметазона при его внутривенном введении

Известны данные метаанализа, включившего 45 исследований – всего 5796 пациентов, 2997 из них однократно в/в вводился дексаметазон в дозах от

1,25 до 20 мг, чаще всего – 8 мг [16]. В целом пациенты, получавшие дексаметазон, имели меньшую интенсивность боли на этапах 2 и 24 ч после операции. У них же отметили меньшую потребность в опиоидных анальгетиках: на этапе 2 ч MD – 87 мг в морфиновом эквиваленте, на этапе 24 ч MD – 2,33 мг в морфиновом эквиваленте. В среднем потребность в анальгетиках снижалась на 13%. Интересно отметить, что послеоперационная потребность в анальгетиках снижалась после открытых операций (на 16,8% в первые 24 ч после операции), но не после лапароскопических.

Опиоид-сберегающий эффект не имел дозозависимого характера, не было выявлено отличий его выраженности при использовании доз 4-5 мг и 8-10 мг. Эти данные противоречат результатам ранее выполненного метаанализа, в котором исследовали дозозависимость влияния дексаметазона на течение послеоперационного болевого синдрома [17]. Сравнивали низкие дозировки (<0,1 мг/кг), средние (0,11–0,2 мг/кг) и высокие (>0,21 мг/кг). Установили, что средние и высокие дозировки (но не низкие) обеспечивали 24-ч опиоид-сберегающий эффект, в сравнении с плацебо.

На фоне использования дексаметазона зарегистрировали удлинение времени первого требования анальгетика и сокращение сроков пребывания в палате послеоперационного наблюдения.

Интересно отметить, что на этапе 24 ч после операции пациенты, получавшие дексаметазон, имели меньшую интенсивность боли после лапароскопических операций, но не после открытых операций на органах брюшной полости и не после вмешательств на среднем ухе. Анализ в подгруппах также выявил значимую зависимость анальгетического эффекта дексаметазона от времени его назначения. Интенсивность боли и потребность в анальгетиках через 24 ч после операции были существенно ниже в тех случаях, когда дексаметазон вводился до операции (MD – 0,59, 95% CI, $p < 0,0001$), а не во время нее (MD – 0,27, 95% CI, $p < 0,002$).

Наиболее «свежий» на сегодняшний день метаанализ анальгетической эффективности дексаметазона был представлен Batistaki с соавт. в 2017 г. [18]. Авторами было проанализировано 41 исследование, выполненное в период 2006–2015 гг. Из них 33 исследования были выполнены у взрослых, 8 – у детей. Препарат назначался в различных дозах – от 4 до 80 мг в/в. Чаще всего использовалась доза 8 мг. В 9 работах изучали влияние дексаметазона на послеоперационную потребность в анальгетиках в общей хирургии, в 8 – при гинекологических операциях и вмешательствах на молочной железе, еще в 8 – при ортопедических операциях и, наконец, еще 8 были выполнены в прочих областях хирургии.

В общей хирургии эффективность дексаметазона была максимальной при лапароскопических операциях, чаще всего лапароскопической холецистэктомии (ЛХ). Доза препарата обычно составляла 8–10 мг, ее вводили за 90–100 мин до начала операции или во время индукции. Анальгетический эффект наблюдали в течение 12–24 ч. При прочих операциях (кроме ЛХ) суждения об эффективности дексаметазона были неоднозначными.

В гинекологической практике положительный эффект дексаметазона был подтвержден в 5 из 8 исследований. В частности, в/в введение 8 мг дексаметазона при операции кесарева сечения сразу же после пережатия пуповины сопровождалось существенным снижением потребности в анальгетиках в течение 24 ч после операции [19]. Подбирая оптимальную дозу дексаметазона при лапароскопической гистерэктомии установили, что в/в введение 15 мг перед индукцией анестезии снижает послеоперационную потребность в опиоидных анальгетиках в течение 24 ч после операции [20]. Еще в одном исследовании оценивали влияние превентивного введения дексаметазона на течение послеоперационного периода при амбулаторных гинекологических вмешательствах [21]. Женщины разных групп перед индукцией анестезии получали в/в 0,05 или 0,1 мг/кг дексаметазона. В первый час пребывания в палате послеоперационного наблюдения потребность в опиоидах между группами не различалась, однако их суммарная доза, оцениваемая при выписке, была ниже в группе, получавшей большую дозу дексаметазона.

Мнения о целесообразности включения дексаметазона в схемы обезболивания при **ортопедических операциях (включая операции на позвоночнике)** очень противоречивы. В частности, в/в введение 8 мг дексаметазона перед индукцией анестезии в сочетании с габапентином и субанестетическими дозами кетамина у 42 пациентов, которым выполнялось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в целом снижало интенсивность послеоперационной боли, но не сопровождалось уменьшением суточной потребности в опиоидных анальгетиках [22]. В пользу применения дексаметазона говорят данные другого исследования, в котором превентивное введение препарата 269 пациентам, перенесшим тотальное эндопротезирование коленного сустава, сопровождалось снижением потребности в опиоидах (фентанил посредством контролируемой пациентом анальгезии) в первые сут после операции, а также за весь 72-ч период наблюдения [23].

Интересные данные были получены Szucs с соавт., исследовавшими эффективность системного введения дексаметазона пациентам,

оперированным по поводу перелома шейки бедра [24] в условиях спинальной анестезии. Сразу же после доставки в операционную пациентам основной группы в/в вводили 0,1 мг/кг дексаметазона. Через 6 ч после операции интенсивность боли в группе дексаметазона составляла $0,8 \pm 1,3$ балла, в группе сравнения – $3,9 \pm 2,9$, при пассивном сгибании конечности – $3,2 \pm 2,6$ и $5,5 \pm 3,8$ баллов соответственно. В другие временные промежутки разницы между группами по интенсивности болевого синдрома выявлено не было. Суммарная 24-ч потребность в морфине в группе дексаметазона составляла $7,7 \pm 8,3$ мг, в группе сравнения – $15,1 \pm 9,4$ мг.

Выше упоминалась способность дексаметазона подавлять секрецию кортизола. Как известно, кортизол в плазме существует в свободной и в связанной с белками форме. Только свободная (несвязанная) форма кортизола является биологически активной. Согласно результатам данного исследования, концентрация кортизола в слюне (в слюне содержится только свободная фракция) была достоверно ниже в группе дексаметазона $0,7 \pm 0,8$ нг/мл, чем в группе сравнения – $3,8 \pm 3,4$ нг/мл в первый вечер после операции.

Bergeron с соавт. изучали влияние однократно введенной в/в большой дозы дексаметазона (40 мг) на отдаленные результаты восстановления пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава и не выявили изменений в динамике болевого синдрома или потребности в анальгетиках спустя полгода и год после операции [25].

Более обнадеживающие результаты были получены у пациентов, оперированных на позвоночнике. В частности, в/в введение 40 мг дексаметазона сразу после разреза ассоциировалось со снижением интенсивности послеоперационной боли, в том числе боли корешкового характера, а также потребности в опиоидных анальгетиках [26].

Как мы видим, результаты метаанализа Batistaki в целом сдержанно оценивают перспективы системного применения дексаметазона у пациентов ортопедического профиля. Однако в том же 2017 г. были опубликованы данные небольшого по объему метаанализа (всего 4 рандомизированных контролируемых исследования, 361 пациент), оценившего целесообразность включения дексаметазона в схему обезболивания пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование суставов нижних конечностей [27]. Авторы этого метаанализа выявили, что применение дексаметазона позволяло достоверно снизить интенсивность послеоперационной боли на этапе 12, 24 и 48 ч после операции. Была также отмечена сниженная потребность в назначении опиоидных анальгетиков через 12, 24 и 48 ч после операции.

К сожалению, в этой области хирургии нет данных о влиянии дексаметазона на процессы раневого заживления и уровень глюкозы плазмы, что особенно важно, учитывая возрастной контингент ортопедической клиники.

Влияние дексаметазона на течение раннего послеоперационного периода

Если абстрагироваться от вопросов послеоперационного обезбоживания и места в нем дексаметазона, первое, что, безусловно, приходит на ум, это хорошо изученная и доказанная способность препарата снижать частоту послеоперационной тошноты и рвоты. Достаточно сказать, что в обзоре, посвященном анестезиологическому обеспечению лапароскопической холецистэктомии, выполняемой на базе стационара одного дня [28], основанном на анализе 68 контролируемых рандомизированных исследований, сразу же за устранением предоперационной дегидратации идет рекомендация в/в введения 8 мг дексаметазона (уровень доказательности IA). Авторы ссылаются на результаты 7 исследований, оценивавших влияние превентивного назначения дексаметазона с целью профилактики ПОТР. Время введения препарата в разных работах варьировало от 90 мин перед операцией до включения дексаметазона в индукцию. Частота ПОТР в группах плацебо составляла 58–75%, в группах дексаметазона – 20–35%. В 2 исследованиях сочетание дексаметазона с антагонистом серотониновых рецепторов позволило снизить частоту ПОТР до 3–5%. У пациентов, получавших только антагонисты серотониновых рецепторов, этот показатель составлял 17–18% [Fujii, Biswas].

Интересно отметить, что в 2 плацебоконтролируемых исследованиях, помимо антиэметического был отмечен и анальгетический эффект дексаметазона [29, 30]. Примечательно, что в обеих этих работах препарат вводился за 90 мин до начала операции. В 2 же других исследованиях, где не было отмечено влияния дексаметазона на динамику послеоперационной боли, он был включен в состав индукции [31, 32].

Рандомизированное контролируемое исследование Bisgaard с соавт. озаглавлено следующим образом: «Предоперационное назначение дексаметазона улучшает результаты лапароскопической холецистэктомии» [30]. В данной работе за 90 мин до операции пациенты получали в/в 8 мг дексаметазона или плацебо. В группе, получавшей дексаметазон, в ранний послеоперационный период был достоверно снижен уровень С-реактивного белка ($p=0,01$), в меньшей степени была выражена послеоперационная слабость, отмечалась меньшая интенсивность болевого синдрома (кроме боли в правом

надплечье), а также сниженная потребность в опиоидных анальгетиках в течение 24 ч после операции.

Снижение уровня С-реактивного белка отражает способность дексаметазона ограничивать выраженность системного воспалительного ответа на хирургическое вмешательство. В этой связи вызывает интерес еще одно исследование, выполненное в кардиохирургии [33], согласно результатам которого в/в введение 0,1 мг/кг дексаметазона за 10 ч до операции снижало частоту послеоперационной когнитивной дисфункции (относительный риск 0,43, 95% доверительный интервал, $p=0,02$), выраженность системного воспалительного ответа (30% в сравнении с 58% в группе плацебо, $p<0,001$), уровень С-реактивного белка ($p<0,001$).

Авторы данной работы подчеркивают, что в ранее выполненных исследованиях не подтверждалось позитивное влияние глюкокортикоидов на частоту послеоперационной когнитивной дисфункции. Свой успех они объясняют выбором «правильного» препарата и схемы его назначения. В частности, вместо использовавшегося другими исследователями короткодействующего метилпреднизолона, применяли длительно действующий дексаметазон, характеризующийся мощным противовоспалительным действием. Кроме того, назначали его за 10 ч до операции с целью развития максимального эффекта к началу хирургического вмешательства. Оптимальной считают низкую дозу (0,1 мг/кг), поскольку применявшиеся в нескольких ранее выполненных работах высокие дозы (1 мг/кг) опасны развитием нейротоксического влияния, особенно на гиппокамп, насыщенный глюкокортикоидными рецепторами.

Побочные эффекты системного введения дексаметазона

В 14 исследованиях вышеупомянутого метаанализа Waldron с соавт. (всего 1449 пациентов) оценивали частоту побочных эффектов дексаметазона [16]. Не было выявлено повышения частоты инфекционных осложнений, а также замедленного заживления ран на фоне использования этого препарата. Изменений уровня глюкозы у пациентов, получавших дексаметазон, не было отмечено в ранний послеоперационный период, но на этапе 24 ч после операции он был достоверно выше (MD 0,39 ммоль/л, 95% CI, $p=0,03$).

Несмотря на то что однократное введение дексаметазона не приводило к повышению частоты послеоперационных инфекционных осложнений, повышенный риск таких осложнений у того или иного пациента считается противопоказанием для назначения стероидных препаратов. В то же время

известны данные метаанализа, показавшего, что введение 30–35 мг/кг метилпреднизолона, т.е. дозы в 50 превышающей стандартные 8 мг дексаметазона, не сопровождалось сколько-нибудь значимым повышением частоты инфекционных осложнений [34].

В 2 исследованиях оценивали частоту зуда в промежности после назначения дексаметазона. В одном из них препарат вводился после индукции анестезии и зуда выявлено не было. В другом – дексаметазон вводили за 1 мин до начала индукции, частота зуда в промежности достигала 55%, с соотношением женщины/мужчины = 4/1.

Заключение

Накопленные на сегодняшний день клинические данные (подтвержденные, в том числе, результатами нескольких крупных метаанализов) позволяют говорить о целесообразности системного введения дексаметазона, характеризующегося анальгетическим, опиоид-сберегающим, антиэметическим, отчасти стресс-лимитирующим эффектом при ряде хирургических вмешательств. Указанные эффекты максимально проявляются при превентивном назначении препарата – за 1,5–2 ч до операции. Наиболее перспективной областью применения дексаметазона в качестве компонента анестезиологического обеспечения является лапароскопическая хирургия. В ортопедической клинике применение дексаметазона позволяет увеличить длительность действия блокад периферических нервов и сплетений (как сенсорного, так и моторного блока), при этом перинеуральное введение (добавление к растворам местных анестетиков) не имеет преимуществ перед внутривенным. Однократное назначение стандартной дозы дексаметазона (8 мг) не сопровождается возникновением клинически значимых побочных эффектов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1, 3, 5–34 см. REFERENCES)

1. Корячкин В.А., Лавренчук А.В., Разумейко В.В. Анальгетический эффект дексаметазона при блокаде плечевого сплетения. В книге: *Сборник тезисов 15-го съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов*. Москва, 2016: 524–6.
2. Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Савенков А.Н., Фелькер Е.Ю., Лавренчук А.В. Влияние дексаметазона на качество анальгетического эффекта периферических блокад. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 11 (2): 84–9.

REFERENCES

1. Huynh T., Marret E., Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32 (11): 751–8.
2. Koryachkin V.A., Lavrenchuk A.V., Razumeiko V.V. Analgesic effect of dexamethasone during the blockade of the brachial plexus. In: *Collection of Theses of 15th Meeting of Federation of anesthesiologists and resuscitators*. Moscow. 2016: 524–6. (In Russ.).
3. Alarasan A.K., Agrawal J., Choudhary B. et al. Effect of dexamethasone in low volume supraclavicular brachial plexus block: A double-blinded randomized clinical study. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2016; 32 (2): 234–9.
4. Zabolotskii D.V., Koryachkin V.A., Savenkov A.N., Felker E.Yu., Lavrenchuk A.V. Influence of dexamethasone on quality of analgesic effect of peripheral blocks. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2017; 11 (2): 84–9. (In Russ.).
5. Kahn R., Cheng J., Gadulov Y., Fields K., YaDeau J., Gulotta L. Perineural low-dose dexamethasone prolongs interscalene block analgesia with bupivacaine compared with systemic dexamethasone: a randomized trial. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2018; 43 (6): 572–9.
6. Schug S., Palmer G., Scott D., Hallivell R., Trinca J., eds. *Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 4-th edition*. 2015: 2010.
7. Holte K., Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195: 694–712.
8. Chin R Jr. Corticosteroids. In: Chernow B, ed. *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988: 559–83.
9. Buvanendran A., Kroin J. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21: 31–49.
10. Johansson A., Hao J., Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1990; 34: 335–8.
11. Devor M, Govrin-Lippmann R., Raber P. Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain*. 1985; 22: 127–37.
12. Choi S., Rodseth R., McCartney C. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112 (3): 427–39.
13. De Oliveira G., Almeida J., Benzon H., McCarthy R. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115 (3): 575–88.
14. Williams B., Hough K., Tsui B., Ibinson J., Gold M., Gebhart G. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2011; 36 (3): 225–30.
15. Wen-Ling Zhao, Xiao-Feng Ou, Jin Liu, Wen-Sheng Zhang. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J. Pain Research*. 2017; 10: 1529–43.
16. Waldron N., Jones C., Allen T and Habib A. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (2): 191–200.
17. De Oliveira G., Almeida O., Benzon H., McCarthy R. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2011; 115: 575–88.
18. Batistaki C., Kaminiotis E., Papadimos T., Kostopanagiotou G. A narrative review of the evidence on the efficacy of dexamethasone on postoperative analgesic consumption. *Clin. J. Pain*. 2017; 33 (11): 1037–46.
19. Shahraki A., Feizi A., Jabalameli M., Nouri S. The effect of in-

- travenous Dexamethasone on post-cesarean section pain and vital signs: A double-blind randomized clinical trial. *J. Res. Pharm. Pract.* 2013; 2: 99.
20. Jokela, R., Ahonen J., Tallgren K., Marjakangas P., Korttila K. The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 607–15.
 21. De Oliveira G., Ahmad S., Fitzgerald P. et al. Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 362–71.
 22. Rasmussen M., Mathiesen O., Dierking G. et al. Multimodal analgesia with gabapentin, ketamine and dexamethasone in combination with paracetamol and ketorolac after hip arthroplasty: a preliminary study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27: 324–30.
 23. Koh I., Chang C., Lee J., Jeon Y., Kim T. Preemptive low-dose dexamethasone reduces postoperative emesis and pain after TKA: a randomized controlled study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013; 471: 3010–20.
 24. Szucs S., Jessop D., Iohom G. and Shorten G. Postoperative analgesic effect, of preoperatively administered dexamethasone, after operative fixation of fractured neck of femur: randomised, double blinded controlled study. *BMC Anesthesiology.* 2016; 16: 79.
 25. Bergeron S., Kardash K., Huk O., Zukor D., Antoniou J. Perioperative dexamethasone does not affect functional outcome in total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009; 467: 1463–7.
 26. Aminmansour B., Khalili H., Ahmadi J., Nourian M. Effect of high-dose intravenous dexamethasone on postlumbal discectomy pain. *Spine* 2006; 31: 2415–7.
 27. Meng J., Li L. The efficiency and safety of dexamethasone for pain control in total joint arthroplasty. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2017; 96:24(e7126).
 28. Ahn Y., Woods J. and Connor S. A systematic review of interventions to facilitate ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *HPB.* 2011; 13: 677–86.
 29. Fujii Y., Saitoh Y., Tanaka H., Toyooka H. Granisetron/ dexamethasone combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2000; 17: 64–8.
 30. Bisgaard T., Klarskov B., Kehlet H., Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann. Surg.* 2003; 238: 651–60.
 31. Biswas B., Rudra A. Comparison of granisetron and granisetron plus dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47: 79–83.
 32. Bianchin A., De Luca A., Caminiti A. Postoperative vomiting reduction after laparoscopic cholecystectomy with single dose of dexamethasone. *Minerva Anesthesiol.* 2007; 73: 343–6.
 33. Glumac S., Kardum G., Sodic L., Supe-Domic D. and Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery A randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34: 1–9.
 34. Sauerland S., Nagelschmidt M., Mallmann P. et al. Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review. *Drug Safety.* 2000; 23: 449–61.

Поступила 25.07.18
Принята к печати 10.09.18