



Б.К. ВАНДАНОВ, к.м.н., **А.Н. ШИХМЕТОВ**, к.м.н., **Н.Н. ЛЕБЕДЕВ**, д.м.н., профессор
Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром», Москва

Кеторолак в схеме мультимодального обезболивания

Боль, являясь мощным триггером хирургического стресс-ответа, за счет нейрогуморальных, эндокринных, иммунных, гемостатических и метаболических механизмов в значительной мере определяет результаты хирургического лечения. Наиболее часто используемым НПВП является кеторолак (кеторол), имеющий парентеральную форму введения. Улучшение качества послеоперационного обезболивания предопределило создание протокола анальгезии, в качестве базисных препаратов используются НПВП. Для лечения послеоперационного болевого синдрома в условиях ОҚДЦ в настоящее время используется сочетание лекарственных препаратов с разными механизмами действия, в зависимости от вида операции, с учетом характера и тяжести основной и сопутствующей патологии у пациента. С этой целью в первую очередь назначаются НПВП, действие которых уменьшает ноцицептивную активацию рецепторов в периферических тканях, а также применяются методы обезболивания с преимущественным подавлением передачи болевого импульса на сегментарном и супрасегментарном уровне.

Ключевые слова: НПВП, кеторолак, амбулаторная хирургия, мультимодальная анальгезия

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рекомендовано ВОЗ в качестве первого шага периоперационного обезболивания [26]. Так, по данным исследования PATNOS, частота применения НПВП за последнее десятилетие достигла 70%, при этом отмечено значительное повышение их роли как в монотерапии, так и в сочетании с опиоидами [8]. Наиболее часто используемым НПВП является кеторолак, имеющий парентеральную форму введения и используемый в клинической практике с начала 1990-х гг. Прежде чем раскрыть роль кеторолака в схеме мультимодального обезболивания, необходимо: во-первых, кратко описать патофизиологию боли и обоснованность патогенетического применения НПВП; во-вторых, показать механизмы формирования хирургического стресс-ответа на травму; в-третьих, отразить основные принципы купирования послеоперационного болевого синдрома (ПБС) в практике амбулаторной хирургии.

Патофизиология боли. Известно, что в области операционной раны повышается чувствительность но-

цицепторов — так называемая периферическая сенситизация, механизм которой заключается в снижении порога болевой чувствительности, повышении частоты импульсации при стимуле прежней интенсивности. Данные изменения индуцируются активирующими аминокислотами, к ним относят субстанцию Р, нейрокин А, кальцитонин-генеродермальный пептид, которые не только расширяют кровеносные сосуды, но и увеличивают проницаемость сосудистой стенки для плазменных альгогенов [10]. Местное повышение концентрации брадикинина, серотонина, гистамина, простагландина E_2 ($PG E_2$), цитокинов, ионов калия, кальция, продуктов циклооксигеназного и липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты формируют зону воспаления и первичной гипералгезии [4].

При некупируемой боли образуется область вторичной гипералгезии, которая непосредственно охватывает зону повреждения, с последующим ее расширением на отдаленные участки. Данные изменения болевой чувствительности происходят в результате формирования централь-

ной сенситизации, когда гиперактивные нейроны задних рогов спинного мозга вовлекают в процесс все более новые нейроны с расширением их рецептивных полей. Основным патофизиологическим механизмом, реализующим данный феномен, является длительное деполяризующее влияние глутамата через NMDA-рецепторы [1, 3].

Циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) синтезируют $PG E_2$, который, в свою очередь, существенно повышает концентрации брадикинина, гистамина и др. Известно, что при воспалении активируются ЦОГ-2 как в периферических тканях, так и центральной нервной системе. Активация простагландиновых рецепторов усиливает раскрытие NMDA каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга. Ингибируя ЦОГ-2, блокируя синтез $PG E_2$, снижая концентрацию альгогенов (брадикинин, гистамин, цитокины и др.) в тканях, НПВП являются главными патогенетическими средствами предупреждения периферической гипералгезии [4, 5, 19]. Блокада тканевых ноцицепторов к действию основного медиатора боли

брадикинина в воспаленных тканях приводит к улучшению микроциркуляции, уменьшению отека тканей за счет снижения жидкой части плазмы и ее белков, провоспалительных цитокинов и лейкоцитов [7]. Центральные механизмы действия НПВП заключаются в угнетении таламического ответа на болевую стимуляцию, уменьшении концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости [19].

Хирургический стресс-ответ. Боль, являясь мощным триггером хирургического стресс-ответа, за счет нейрогуморальных, эндокринных, иммунных, гемостатических и метаболических механизмов в значительной мере определяет результаты хирургического лечения [6, 15]. Гиперактивация нейрогуморальной и симпатической нервной системы приводит к повышению в крови концентрации стрессовых гормонов и катехоламинов [20]. Клинически это проявляется тахикардией, повышением системного артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления [9]. Поступление в кровь прокоагулянтов из операционной раны, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, кортизола, адреналина и ацидоз способствуют развитию гиперкоагуляции. У пациентов с имеющейся сосудистой недостаточностью крайне высока вероятность развития гипертонического криза, нарушений ритма сердца, коронарной и церебральной ишемии [21, 25].

Опосредованная болью дыхательная недостаточность в результате ригидности мышц грудной клетки и передней брюшной стенки, затруднения кашля, вынужденного положения и пареза кишечника приводит к гиповентиляции, уменьшению дыхательного объема легких и бронхообструкции [18].

Активация симпатической нервной системы повышает тонус сфинктеров, угнетает моторику кишечника. Послеоперационный парез кишеч-

ника ограничивает экскурсию диафрагмы, приводя к вторичным нарушениям функции дыхания. Гиперсекреция и снижение pH желудочного сока чреваты образованием эрозий и стрессовых язв. Парентеральное введение наркотических обезболивающих лекарств усиливает данные отрицательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [5, 11].

Повышенная концентрация в крови адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, глюкагона и катехоламинов вызывает гипергликемию за счет их прямого контринсулярного эффекта. Отрицательный азотистый баланс в послеоперационном катаболическом периоде нарастает за счет гиподинамии, отсутствия аппетита и нарушения нормального режима питания. Сопутствующая стойкая гипергликемия, повышение уровня свободных жирных кислот, кетоновых тел и лактата у больных с сахарным диабетом вызывают его декомпенсацию [4]. Длительная циркуляция в крови провоспалительных цитокинов (IL-1 α и β , IL-6, IL-8, TNF α) ведет к развитию гиперкоагуляции и снижению показателей клеточного и гуморального иммунитета. Активируя циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, IL-1 α непосредственно влияет на формирование болевого импульса. В поврежденных тканях брадикинин способствует образованию TNF α , IL-6, IL-1 β , которые стимулируют продукцию ЦОГ-2 [29]. Усиление синтеза медиаторов боли провоспалительными интерлейкинами и наоборот запускает порочный круг, в результате которого резко повышается концентрация альгогенов в тканях.

Обезболивание при выполнении стационарзамещающих операций

В хирургическом дневном стационаре отраслевого клинико-диагностического центра ПАО «Газпром»

(ОКДЦ) улучшение качества послеоперационного обезболивания предопределило создание протокола анальгезии, в качестве базисных препаратов используются НПВП. Для лечения ПБС в условиях ОКДЦ в настоящее время используется сочетание лекарственных препаратов с разными механизмами действия, в зависимости от вида операции, с учетом характера и тяжести основной и сопутствующей патологии у пациента. С этой целью в первую очередь назначаются НПВП, действие которых уменьшает ноцицептивную активацию рецепторов в периферических тканях, а также применяются методы обезболивания с преимущественным подавлением передачи болевого импульса на сегментарном и супрасегментарном уровне.

В целях проведения медикаментозной подготовки всем пациентам за 30 мин до операции парентерально вводится 30 мг кеторолака. Включение НПВП в премедикацию основано на концепции предупреждающей анальгезии «pre-emptive analgesia», заключающейся в угнетении ЦОГ-2 и снижении уровня тканевых простагландинов, содержание которых при хирургическом повреждении тканей возрастает в десятки раз [9]. Так, в работе E. Rogers et al. (1995) показано, что внутривенное введение 10 мг кеторолака перед кожным разрезом снижало интенсивность болевых ощущений в течение 2 ч после абдоминальной гистерэктомии [24]. В другом исследовании вводили 60 мг кеторолака до начала операции протезирования суставов, отметив снижение боли в течение 6 ч после операции в сравнении с пациентами, получившими ту же дозу перед ушиванием кожи [12]. Проведение сочетанной анестезии с интраоперационным использованием кеторолака значительно уменьшает общую дозу интраоперационно вводимых анестетиков и наркотических анальгетиков, соответственно, снижая количество побочных эффек-

тов, связанных с их применением. Дополнительная блокада афферентной болевой импульсации не вызывает грубых изменений показателей дыхания и системной гемодинамики во время проведения общей анестезии, что благоприятно сказывается на пациентах с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Блокада подвздошно-пахового и подвздошно-подчревного нерва для интраоперационного обезболивания пластики передней брюшной стенки по поводу паховых грыж позволяет значительно уменьшить болевые ощущения после операции. Выполнение сакрального блока при дезартеризации геморроидальных узлов раствором ропивакаина блокирует ноцицептивную афферентацию в течение 5—7 ч. Максимально возможное обезболивание в более ранние сроки активизирует и возвращает пациентов к повседневной деятельности.

Эффективность обезболивания комбинированием кеторолака с парацетамолом отмечена при травматологических операциях, проводимых в ОКДЦ. Санационная артроскопия коленного сустава проводится под односторонней спинномозговой анестезией или под общей анестезией с блокадой бедренного нерва. Выполнение сегментарных нейроаксиальных блокад помимо адекватного обезболивания преследует цель минимального воздействия на системную гемодинамику, а также сохранение моторной функции интактной (неоперируемой) конечности. Системное введение кеторолака перед операцией, во время и после нее позволяет не только отказаться от использования наркотических анальгетиков, но и добиться полного купирования ПБС.

В условиях ОКДЦ с успехом проводятся видеолaparоскопические операции, такие как холецистэктомии, консервативные миомэктомии, резекции кист яичников, маточных труб и др. Включение кетопрофена

в премедикацию наряду с седативными препаратами обусловлено принципами превентивной аналгезии.

Прежде чем перейти к вопросам послеоперационного обезболивания полостных операций, хотелось бы сказать об особенностях проведения общей анестезии. Лапароскопические операции проводятся под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) и тотальной внутривенной анестезией (ТВА) с искусственной вентиляцией легких. В последнее время для проведения вентиляции легких с успехом используется одноразовая ларингеальная маска LMA Supreme. Сбалансированное использование пропофола, фентанила, НПВП и миорелаксантов при ТВА также позволяет выполнить адекватную анестезию данных операций. Выбор кетамина, несмотря на его побочные эффекты, неслучаен — являясь внутривенным анестетиком, он в малых дозах обладает свойствами аналгетика, блокируя N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы. Введение кетамина малыми дозами во время и после операции вызывает отчетливый обезболивающий и опиоид-сберегающий эффект, не приводя к побочным эффектам [13, 16]. Следует отметить, что для профилактики стойкой опиоид-индуцированной гипералгезии, вызванной значительными дозами фентанила, используется повторное введение малых доз кетамина [17]. Целесообразность применения кетамина подтверждается данными доказательной медицины (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2005).

Известно, что опиоиды в высоких дозах подавляют секрецию АКТГ и, соответственно, кортизола, клинически это проявляется гемодинамической стабильностью. Ингаляционные анестетики менее эффективны, чем опиоиды, в подавлении эндокринно-метаболического ответа на операционную травму. Schneemilch et al. (2005) отметили существенное повышение плазменной concentra-

ции IL-1, IL-6, кортизола, катехоламинов и снижение абсолютного числа CD3+, CD4+, CD8+ у пациентов, которым проводился ЭТН с применением севофлюрана. Необходимо отметить способность ТВА индуцировать синтез противовоспалительного цитокина IL-10 [27].

Во время анестезии, согласно методу М. Sosnovski, внутривенное введение 1 г парацетамола и кеторолака (30 мг) проводилось за 30 мин до окончания операции [28]. Дальнейшее плановое введение — 1 г парацетамола через 4 ч, а затем каждые 6 ч (суточная доза 4 г) в комбинации с кеторолаком (за сутки 90 мг). При неудовлетворительном качестве обезболивания при применении данной схемы обезболивания рекомендуется дополнительное назначение 20 мг нефопамы.

В проведенном нами исследовании эффективности послеоперационного обезболивания больные были разделены на две группы. В первой группе обезболивание проводилось парацетамолом и кеторолаком по вышеуказанной схеме; во второй (контрольной) группе — монотерапией трамадолом по 100 мг каждые 6 ч. Выраженность болевого синдрома сразу после восстановления сознания и вербального контакта в основной группе у 95% больных составила $1,25 \pm 0,5$ балла, что соответствует удовлетворительному качеству обезболивания, а у 5% больных — $4,5 \pm 0,7$ балла. В контрольной группе интенсивность боли оценивалась по ВАШ — $4,8 \pm 1,3$ балла. После повторного введения парацетамола и кеторолака через 4—6 ч у больных с умеренной болью ноцицептивные ощущения уменьшились вдвое, а у остальных пациентов боль отсутствовала полностью. Несмотря на отсутствие болевых ощущений, всем пациентам продолжали введение парацетамола и кеторолака в течение первых суток с интервалом 6 ч. Качество обезболивания на второй день оценивалось как отличное и хорошее, в отличие от па-

циентов группы контроля, у которых после повторных внутримышечных введений раствора трамадола интенсивность боли была в 2 раза выше, чем в первой группе. В контрольной группе у пациентов отмечалась тошнота, а у 14% — рвота, в отличие от больных первой группы, у которых послеоперационных тошноты и рвоты (ПОТР) не зарегистрировано.

В итоге стандартная схема обезболивания пациентов при проведении эндовидеохирургических операций в условиях ОКДЦ обеспечивается: включением НПВП вместе с бензодиазепинами в премедикацию, внутривенным введением за 30 мин до окончания операции 1 г парацетамола и 30 мг кеторолака, системным введением в послеоперационном периоде парацетамола и кеторолака. При недостаточности неопиоидной анальгезии используется нефопам в небольших дозировках. Как показали наши наблюдения, кратковременный прием парацетамола в дозе 4 г/сут и кеторолака (90 мг) не сопровождался ухудшением показателей биохимического анализа крови и коагулограммы, что свидетельствовало о фармакологической безопасности данной схемы обезболивания. Так, значения АлАТ, АсАТ, билирубина (общего, прямого и непрямого), щелочной фосфатазы, а также АЧТВ, МНО, про- и тромбинового времени, не отличались между собой как до, так и после введения терапевтических доз парацетамола и НПВП.

Следует отметить, что уменьшение интенсивности болевого синдрома достигается полной аспирацией остаточного газа из брюшной полости в конце операции. Хороший обезболивающий эффект получен при инсталляции брюшной полости раствором местного анестетика в конце операции и его введением в область проколов передней брюшной стенки [Ng]. Для этих целей целесообразно использовать раствор ропивакаина, обладающего меньшим

нейро- и кардиотоксическим эффектом в сравнении с другими лекарствами амидной группы. Использование регионарных методик, таких как блокада поперечного пространства живота, выполняемая под ультразвуковым наведением, позволяет адекватно обезболить средние и нижние отделы передней брюшной стенки после операции [2].

У женщин с диагнозом «миома матки» проведение органосохраняющих операций осуществляется в условиях ОКДЦ путем консервативной миомэктомии через мини-лапаротомный доступ. В премедикацию за 30—50 мин до начала операции включены парацетамол, кеторолак и бензодиазепины. При проведении данной операции применяется сочетание общей анестезии (ЭТН или ТВА) с продленной эпидуральной анальгезией. Эпидуральный катетер устанавливается на уровне T_9 — Th_{11} под местной анестезией мазью ЭМЛА. После проведения тест-дозы и введения пациента в общую анестезию начинали продленную инфузию 0,2% раствора ропивакаина, содержащего низкие дозы фентанила 2 мкг/мл и адреналина 1—2 мкг/мл [23]. Всем пациенткам двух исследуемых групп в послеоперационном периоде проводилась продленная эпидуральная анальгезия. Критерием разделения на группы служило дополнительное введение кеторолака и парацетамола (основная группа), в отличие от контрольной группы.

При оценке болевой чувствительности в покое после пробуждения, через час и в течение первых суток достоверных различий между группами не получено — оценка по ВАШ была < 3 баллов. При анализе болевой чувствительности при движении отмечено, что в основной группе оценка по ВАШ была < 3 баллов, а аналогичные показатели в контрольной группе превышали 4 балла. Потребность в местном анестетике в основной группе уменьшилась на 45—65%. Явления гипо-

тонии, кожного зуда были выше в контрольной группе. В обеих исследуемых группах удовлетворенность качеством послеоперационного обезболивания была высокой. Отсутствие боли при кашле и при движении позволило приступить к ранней реабилитации пациенток и ускорить их выписку домой. Дополнительное эпидуральное обезболивание во время проведения общей анестезии достоверно уменьшает общую дозу анестетиков и опиатных анальгетиков, обеспечивает быстрое пробуждение больных, раннее восстановление когнитивных способностей и значительно уменьшает болевые ощущения после операции.

Заключение

Концепция fast-track surgery (ускоренной хирургической реабилитации), предложенная Н. Kohlet, включает минимально инвазивные операции; профилактику интраоперационной гипотермии и гипоксии; сбалансированную анальгезию; снижение числа случаев послеоперационной тошноты и рвоты; раннюю мобилизацию пациентов, что представляет собой основные принципы амбулаторной хирургии. Мультимодальная анальгезия, являясь одним из ключевых звеньев данной концепции, не может рассматриваться отдельно. Снижение травматичности хирургических операций, более широкое использование эндовидеохирургических операций, интервенционных и неинвазивных методов (стереотаксические операции, высокочастотные абляции и др.) позволяют значительно уменьшить послеоперационные болевые ощущения и проявления операционного стресс-ответа. Благодаря сбалансированной анестезии с минимально необходимым применением наркотических анальгетиков, интраоперационной профилактики ПОТР (гормоны, блокаторы D_2 - и $5-H_3$ -рецепторов), максимального возможному использованию не-

опиоидных препаратов в послеоперационном периоде устраняются тошнота и рвота, облегчается общее состояние пациентов. Согревание пациента и инфузионных сред во время операции, применение низкочастотных методов ИВЛ, предотвращая гипотермию, нормализуют показатели гомеостаза. Эффективное обезболивание способствует ранней активизации и скорому возвращению пациента к повседневной жизни. С учетом всех патофизиологических последствий хирургического стресс-ответа научно обоснованным подхо-

дом является комплексная система послеоперационной реабилитации, одновременно направленная на все патогенетические факторы, одним из которых является боль. Адекватная анальгезия представляет собой одну из составляющих и необходимых мер профилактики всех послеоперационных осложнений. Сбалансированный (мультимодальный) подход при лечении послеоперационной боли комбинированным использованием анальгетиков и методов обезболивания, воздействующих на разные уровни и механизмы

формирования боли, лежит в основе такой профилактики. Непрерывность проводимой обезболивающей терапии (премедикация, интра- и послеоперационно) определяет результаты лечения острого послеоперационного болевого синдрома, способствуя комфортному пребыванию пациента в палате после операции, прогнозируя результаты операции, снижая количество осложнений, а также значительно улучшая качество жизни в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.



ИСТОЧНИКИ

1. Баринов А.Н. Роль гомосинаптической стимулзависимой нейрональной пластичности (феномена «звончивания») в хронификации болевых синдромов. *Consil. Medicum.*, 2010, 12(2): 53-60.
2. Вебстер К. Блокада поперечного пространства живота. *Update in Anaesthesia*, 2009, 14: 18-24.
3. Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. Общая патология боли. М., 2004. 144 с.
4. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ*, 2008, 14: 865-872.
5. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В. и др. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациентов в хирургии: Проблема выбора. *Анест. и реаниматол.*, 2006, 4: 12-16.
6. Никода В.В., Бондаренко А.В., Маячкин Р.Б., Волошин А.Г. Применение внутривенной формы парацетамола для послеоперационного обезболивания. *Анест. и реаниматол.*, 2008, 4: 70-73.
7. Петров В.В., Осипова Н.А., Береснев В.А. и др. Лорноксикам (ксефокам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВП. *Анестезиол. и реаниматол.*, 2005, 5: 39-43.
8. Benhamou D, Berti M, Brodner G et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): A practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain*, 2008, 136: 134-141.
9. Breivik H. Postoperative pain management. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, 1995, 9: 03-585.
10. De Leo JA, Tawfik VL, La Croix-Fralish ML. The tetrapartite synapse: path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain*, 2006, 122: 17-21.
11. De Leon-Casasola O, Karabella D, Lema M. The effects of epidural bupivacaine morphine and intravenous PCA morphine on bowel function and pain after radical hysterectomies. *Anesth Analg*, 1993, 76: 73.
12. Fletcher D, Zetlaoui P, Monin S. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery. *Pain*, 1995, 61: 291-297.
13. Fu E, Miguel R, Scharf J. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth. Analg.*, 1997, 84: 1086-1090.
14. Gildasio S. De Oliveira, Jr. Deepti Agarwal, Hono rio T. Ben zon. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth. Analg.*, 2012, 114: 424-433.
15. Kehlet H, Holte K. Effect postoperative analgesia on surgical outcome. *Ibid.*, 2001, 87: 62-72.
16. Kohrs R, Direux M. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.*, 1998, 87: 1186-1193.
17. Laulin J, Maurette P, Corcuff J. The role of ketamine in preventing fentanyl—induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth. Analg.*, 2002, 94: 1263-1269.
18. Liu S, Carpenter R, Neal J. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, 1995, 82: 1474-1506.
19. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of the nonsteroidal antinflammatory drugs. *Drugs*, 1991, 41: 533-547.
20. Mauermann WJ, Nemergut EC. The anesthesiologists role in the prevention of surgical site infections. *Anesthesiol.*, 2006, 105: 413-421.
21. Moore DC. The role of anesthesiologist in managing postoperative pain. *Reg. Anesth.*, 1990, 15: 223-231.
22. Ng A, Swami K, Smith G et al. The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.*, 2002, 95: 158-162.
23. Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth. Analg.*, 2002, 94: 1598-1605.
24. Rogers E, Fleming B, MacIntosh K. Effect of timing of ketorolac administration on patient-controlled opioid use. *Br. J. Anaesth.*, 1995, 75: 15-18.
25. Rodgers A, Walker N, Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. *Br. Med. J.*, 2000, 321: 1-12.
26. Rummans T. Nonopioids agents for treatment of acute and subacute pain. *Mayo Clinic Proceed*, 1994, 69: 481-490.
27. Schneemilch C, Ittenson A, Ansorge S. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J. Clin. Anesth.*, 2005, 17: 517-527.
28. Sosnovski M. Анальгетическая эффективность и безопасность применения внутривенной формы парацетамола в послеоперационном периоде. *Consil. Medicum. Хирургия*, 2005, 1(прил.): 94-99.
29. Tarek AS, Kimberly AM, Adam S. Interleukin-1-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 2001, 410: 471-475.