

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 616-089.5-031.83

### Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы)

*В. А. Волчков<sup>1</sup>, С. В. Ковалев<sup>1</sup>, А. Н. Кубынин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова,  
Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Для цитирования:** Волчков В. А., Ковалев С. В., Кубынин А. Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 3. С. 245–270. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303>

В обзоре представлены современные препараты и методики обеспечения многокомпонентной аналгезии в хирургических отделениях. Рассмотрены способы упреждающей аналгезии, которые позволяют снизить интенсивность послеоперационной боли и способствуют профилактике хронического послеоперационного болевого синдрома. Даны четкие указания по применению фармакологических средств (нестероидных воспалительных препаратов, габапентина, кетамина) и превентивной эпидуральной анестезии. Дана характеристика наркотических и ненаркотических анальгетиков, доступных к применению после операции, а также нефопама, флупиртина и габапентиноидов. Представлены результаты применения продленной эпидуральной аналгезии с использованием микроинфузионных эластомерных помп.

*Ключевые слова:* послеоперационная боль, многокомпонентная аналгезия, эпидуральная аналгезия, обезболивание.

### Введение

Международной ассоциацией по изучению боли (IASP), Европейской федерацией боли (EFIC) и Российским обществом по изучению боли (РОИБ) Годом борьбы против послеоперационной боли был объявлен 2017. Большое количество

исследований в области послеоперационной анальгезии, множество методов и растущее число анальгетических препаратов наводят на мысль, что решение проблемы до сих пор не найдено — единого средства для лечения послеоперационной боли нет. В распоряжении врача на сегодняшний день есть множество препаратов и методов обезболивания, каждый из которых имеет преимущества и недостатки. Целью применения обезболивающих средств являются устранение страдания, причиняемого болью, создание психологического комфорта и повышение качества жизни, ускорение послеоперационной функциональной реабилитации, снижение частоты осложнений и сокращение срока госпитализации, профилактика развития хронического болевого синдрома.

Неясность остается во многих вопросах, связанных с изучением боли. Оценка силы боли, вариабельность реакций пациента на препараты, причины и последствия неконтролируемой послеоперационной боли, различные побочные эффекты, индивидуальный подход и персонализированная анальгезия — те сферы, которые требуют особого внимания и дальнейшего изучения.

В настоящее время имеется большое количество исследований, рекомендаций и руководств по послеоперационному обезболиванию в условиях отделения анестезиологии-реанимации, где доступны высокотехнологичные методики, возможность круглосуточного мониторинга, квалифицированный персонал, широкий спектр обезболивающих средств и относительная простота использования препаратов строгого количественного учета. Значительно сложнее дело обстоит на хирургических отделениях, куда пациент попадает сразу после небольших оперативных вмешательств или переводится из отделения реанимации и интенсивной терапии, так как возникают законодательно-организационные проблемы, трудности с обеспечением необходимыми препаратами, сказывается недостаточная подготовка и информированность врачей и среднего медперсонала в вопросах обезболивания.

Цель настоящего обзора — обратить внимание практикующих врачей на методики, лекарственные препараты и организационные подходы, которые могут улучшить качество послеоперационного обезболивания в условиях хирургического отделения. Это является важным и медицинским, и юридическим аспектом нашего времени. Не следует забывать о том, что 5 п. 19 ст. Федерального закона РФ № 323-ФЗ указывает, что при обращении за медицинской помощью и ее получении пациент имеет право на «...облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами»<sup>1</sup>.

## Эпидемиология

Проблема лечения послеоперационной боли актуальна как в нашей стране, так и за рубежом. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают 30–75 % пациентов. Опрос 1550 пациентов трех столичных клиник показал, что 40,7 % пациентов, перенесших плановые и экстренные операции, выразили неудовлетворенность качеством послеоперационного обезболивания [1]. Анализ качества послеоперационного обезболивания

<sup>1</sup> Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

в Германии (25 клиник, 2252 пациента) выявил, что боль средней и высокой интенсивности в покое испытывали 29,5 % пациентов, а при повышении двигательной активности — более 50 %, при этом 55 % всех пациентов были не удовлетворены качеством обезболивания [2].

По данным опроса независимой компанией в сентябре 2014 г. 315 врачей хирургических специальностей в ряде крупных городов России, самым часто назначаемым инъекционным анальгетиком для послеоперационного обезболивания является метамизол (34 %), 2-е место (20 %) занимает промедол. Для сравнения, аналогичный опрос, проведенный среди врачей Европы, дал следующие результаты: морфин — 73 %; парацетамол для внутривенного введения — 61 %.

Выраженность послеоперационной боли зависит от многих факторов: исходное состояние пациента, методика анестезиологического пособия, объем операции, пол, возраст и др. Традиционно принято считать, что при операциях высокой травматичности болевой синдром выражен в большей степени. Однако эта категория пациентов находится в ближайшем послеоперационном периоде в отделении реанимации, где часто применяется эпидуральная аналгезия и есть возможность использовать наркотические анальгетики в достаточном количестве.

Вызывают интерес результаты исследования уровня послеоперационной боли после различных хирургических процедур. В число оперативных вмешательств с наибольшим уровнем послеоперационной боли пациенты включили аппендэктомию, лапароскопическую холецистэктомию, геморроидэктомию и тонзилэктомию. Именно после таких операций пациенты поступают сразу на хирургическое отделение, где и получают обезболивание. Большие операции с лапаротомическим доступом сопряжены с более низкой оценкой боли, так как пациенты получали эпидуральную аналгезию в отделении реанимации [3].

Серьезной проблемой является хронизация плохо купированной острой боли. Развивается хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС), который рассматривается как самостоятельное заболевание, требующее специального лечения [4]. В 2010 г. FDA была сформирована специальная группа ACTION (*Analgetic Clinical Trial Innovations, Opportunities and Network*), которая потребовала от исследователей и компаний выполнить базовые и клинические исследования по предотвращению развития хронической послеоперационной боли. Комитет ACTION разработал рекомендации по проведению подобных исследований с целью предотвращения возникновения ХПБС.

Анализ базы данных международного медицинского ресурса за 2012–2017 гг. показал, что частота развития ХПБС в различных областях хирургии составила 10–45 % в срок от 8–36 нед. после оперативного вмешательства. Наибольший риск хронизации имеет выраженная боль после высокотравматичных операций и в тех случаях, когда присутствует нейропатический компонент острой боли [5]. По данным, обобщенным D. Correll (2017), ХПБС через 6–12 мес. после торакотомии сформировался в 39–57 % случаев, после абдоминальных операций — в 17–31 %, а после ортопедических вмешательств — в 19–22 % [6].

В профилактике ХПБС ведущее значение имеют следующие факторы:

- совершенствование хирургической техники, выбор минимального доступа, внедрение эндоскопических методик, робототехники и т. д.;
- широкое внедрение методик упреждающей аналгезии;

- полноценное послеоперационное болеутоление с использованием многокомпонентной аналгезии;
- своевременное и правильное лечение уже развившегося болевого синдрома.

В Европе в ряде лечебных учреждений создается и внедряется в клиническую практику *Transitional Pain Service* (переходная служба боли), которая занимается выявлением пациентов группы высокого риска развития ХПБС и своевременным назначением медикаментозного, психологического и прочих видов лечения для снижения опасности трансформации острой боли в хроническую [7].

### Упреждающая аналгезия (*pre-emptiv analgesia*)

Концепция упреждающей аналгезии начала активно развиваться в конце XX в. с фундаментальных работ С. J. Woolf и M. S. Chong [8]. Подобные идеи о зависимости выраженности послеоперационной боли от качества анестезии высказывались и ранее. Так, в 1924 г. Джон Ланди, первый руководитель отдела анестезиологии клиники Мэйо и автор термина «сбалансированная анестезия», подчеркнул важность пред- и интраоперационной антиноцицептивной защиты от последующего развития послеоперационного болевого синдрома. Далее, в 1993 г. D. L. Brown с соавт. сделали вывод о влиянии качества послеоперационного обезболивания на качество жизни пациентов и исходы хирургического лечения [9]. Современные подходы к упреждающей аналгезии включают:

- сочетание различных методик местной и регионарной анестезии;
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — блокаторы циклооксигеназы-1 и 2 (ЦОГ-1, 2);
- габапентиноиды;
- кетамин.

**Местная и регионарная анестезия.** Использование эпидуральной блокады в составе многокомпонентной анестезии давно показало свою эффективность. С целью упреждающей аналгезии принципиально важно, чтобы эпидуральный блок зоны операции создавался еще до начала хирургической стимуляции. Исследования последних лет подтверждают эффективность такой методики [10; 11]. Превентивная эпидуральная блокада проводится местными анестетиками (ропивакуин, бупивакаин), также применяются адьюванты — дексмететомидин (дексдор) [12], наркотические анальгетики [13], кетамин [14], клофелин [15].

Получили доказательства своей эффективности такие методики, как инфильтрация местным анестетиком зоны хирургического разреза [16], межреберная [17] и паравerteбральная блокада [18]. Довольно большое число публикаций последних лет посвящено относительно новому способу упреждающей аналгезии — инфильтрации местным анестетиком поперечного пространства живота (ТАР-блок), что приводит к блокаде афферентных нервов передней брюшной стенки посредством введения местного анестетика в область треугольника *Petit* (поясничного). Процедура часто выполняется под ультразвуковым контролем и применяется при операциях на брюшной полости. В обзоре J. Jakobsson и соавт. (2016) суммированы результаты 11 метаанализов, составляющих доказательную базу для этого метода [19].

## Блокаторы циклооксигеназы–1, 2

Введение НПВС внутривенно за 30 мин до хирургического разреза в схеме многокомпонентной общей анестезии применяется достаточно давно. Чаще всего используются преимущественные ингибиторы ЦОГ–1 — кетопрофен (кетонал) в дозировке 50–100 мг, декскетопрофен (дексалгин) 25–50 мг или кеторолак 30 мг. Ингибитор ЦОГ–2 лорноксикам (ксефокам) применяют в дозировке 8–16 мг. В работе İ. K. Gelir и соавт. (2016) дооперационное введение 50 мг декскетопрофена снижало оценку послеоперационной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при исследовании через 4, 8, 12 и 24 ч [20]. Введение 50 мг декскетопрофена за 30 мин до лапараскопической холецистэктомии в исследовании A. Anil с соавт. (2016) улучшало качество послеоперационного обезболивания и давало опиоид-сберегающий эффект [21].

Доказательная база эффективности упреждающей анальгезии с применением НПВС в отношении выраженности послеоперационной боли и расхода опиатных анальгетиков представлена в систематизированном обзоре 2016 г. [22]. А вот влияния НПВС на частоту развития ХПБС не доказано ни в одном серьезном исследовании.

## Габапентин

Габапентин — новый препарат для лечения послеоперационной боли, с уникальным механизмом действия, отличающимся от общепринятых анальгетиков. Являясь структурным аналогом ГАМК, габапентин участвует наряду с ним в передаче и модуляции боли, при этом не связывается с ГАМК<sub>α</sub>- и ГАМК<sub>β</sub>-рецепторами, не действует на деградацию медиатора посредством одноименного фермента. Взаимодействуя с высокоспецифичными белковыми мишенями в неокортексе, габапентин проявляет выраженную антиконвульсантную активность, устраняет нейропатическую боль на центральном и периферическом уровнях. Габапентин также с успехом используется при лечении нейропатической боли при герпетической невралгии, постполиомиелитной и диабетической нейропатии [23].

Данные большого метаанализа H. Clarke и соавт. (2014) указывают на эффективность назначения за 1–2 ч до операции 600–1200 мг габапентина, что приводит к опиоид-сберегающему эффекту во время операции, снижению послеоперационной боли и частоты развития хронической постоперационной боли [24]. Один из последних обзоров D. Li и соавт. (2017) приводит данные метаанализа 14 рандомизированных контролируемых исследований превентивного использования габапентина. Отмечен выраженный опиоид-сберегающий эффект и снижение выраженности боли через 4 и 12 ч после операции, также сообщается о достоверном уменьшении частоты послеоперационной тошноты и рвоты [25].

Учитывая приводимые выше данные о высокой частоте неадекватного болевотолерения после операций, ощутимую частоту развития ХПБС, превентивное назначение габапентина должно чаще использоваться анестезиологами-реаниматологами и врачами хирургических специальностей.

## Кетамин

Кетамин впервые описан в 1965 г. E. Domino и P. Chodoff. Сначала был обнаружен анестетический эффект кетамина, затем его анальгетические свойства. Множество исследований показывают эффективность использования кетамина как средства для послеоперационной аналгезии. Кетамин блокирует *NMDA*-рецепторы в головном и спинном мозге, уменьшает явления центральной гиперсенситизации, которые участвуют в механизмах развития острой боли и процессах ее хронизации. Анальгетические эффекты кетамина реализуются не только через *NMDA*-рецепторы. В исследованиях 2014 г., проведенных F.M. Pachecoetal с соавт., показано, что взаимодействие кетамина с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидными рецепторами обуславливает его центральные анальгетические эффекты.

Для упреждающей аналгезии используют субанестетические дозы кетамина (в среднем 10–25 мг). Этого достаточно для блокады *NMDA*-рецепторов, но не вызывает психотомиметических эффектов, присущих кетамину как общему анестетику. Результаты многоцентрового обзора, охватившего 37 рандомизированных исследований и 2240 пациентов, указывают на эффективность упреждающей аналгезии субанестетическими дозами кетамина (0,15–1 мг/кг). Отмечалось снижение расхода морфина в 1-е сут после операции и уменьшение частоты послеоперационной тошноты и рвоты. Побочные эффекты применения кетамина отсутствовали или были невыраженными [26].

Кетамин обычно применяется в комплексе с другими препаратами. Так, в отечественном исследовании И. В. Ефременко и соавт. (2015) применение субанестетических доз кетамина на этапе индукции общей анестезии уменьшало площадь кожных зон вторичной гипералгезии, снижало выраженность послеоперационной боли после аппендэктомии и герниопластики, но не оказывало позитивного влияния на динамику болевого синдрома после лапароскопической холецистэктомии. Сочетанное предоперационное назначение кеторолака (30 мг), габапентина (300 мг) и кетамина (12,5 мг) характеризовалось максимальным анальгетическим эффектом, превосходящим эффект каждого из препаратов по отдельности, что позволяло отказаться от назначения опиоидных анальгетиков и полностью купировать болевой синдром к моменту выписки пациентов [27]. Таким образом, в арсенале средств упреждающей аналгезии есть эффективный и недорогой препарат, который за рубежом успешно используется для послеоперационного обезболивания, но в Российской Федерации употреблять кетамин в условиях хирургического отделения достаточно сложно.

В настоящее время применяют разные методики упреждающей аналгезии. Основной тенденцией является стремление наиболее полноценно и селективно блокировать предстоящие ноцицептивные импульсы из хирургической раны. Чаще всего используют введение НПВС за 30 мин до разреза в сочетании с эпидуральной блокадой или местной анестезией зоны хирургического доступа. Эта схема может дополняться субанестетическими дозами кетамина и дооперационным назначением габапентина для профилактики ХПБС.



## Ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде

Многокомпонентная аналгезия — методика, применяемая для лечения острой боли при выполнении хирургических вмешательств. Целью ее использования является повышение качества обезболивания аналгезии и ограничение введения наркотических анальгетиков. Утвержденных стандартов лечения послеоперационной боли к настоящему времени нет. Тем не менее в определенной степени можно руководствоваться международными рекомендациями, в частности американским руководством 2016 г. *Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guide line From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists*.

Основным методом обезболивания в отделении реанимации и интенсивной терапии остается внутривенное или внутримышечное применение комбинации наркотических и ненаркотических анальгетиков и продленной эпидуральной аналгезии. В условиях хирургических отделений дело обстоит сложнее. Количество наркотических анальгетиков строго регламентировано или они вообще недоступны. Продленная эпидуральная аналгезия (ПЭА) после перевода больного из реанимации в отделение практикуется редко и сопряжена с техническими трудностями из-за недостаточной подготовки медицинского персонала.

### Опиоидные (наркотические) анальгетики

Проблема применения опиоидов в послеоперационном обезболивании заключается в том, что их эффективная анальгетическая доза близка к той, которая вызывает побочные эффекты. Необходимо отметить важный аспект, ограничивающий применение опиоидных анальгетиков в отечественной клинической практике, — их использование для послеоперационного обезболивания в России строго регламентировано существующими приказами Министерства здравоохранения<sup>2</sup>. Согласно исследованию ORADE (*opioid-related adverse drug events*), у 20 % пациентов, получавших наркотические анальгетики в послеоперационном периоде, развились следующие осложнения: кожный зуд, задержка мочи, парез кишечника, делирий. У пожилых пациентов к вышеуказанным осложнениям добавлялись дыхательная недостаточность и сонное апноэ.

Чаще всего в хирургических отделениях применяют морфин и промедол в инъекционной форме внутримышечно. Причем кратность введения либо четко предписывается врачом в истории болезни или выполняется по требованию пациента. Такие методики давно показали свою несостоятельность. При проведении анализа 165 оригинальных статей, включивших около 20 000 случаев, выявлено, что при внутримышечном введении опиоидов интенсивные болевые ощущения отметили 29,1 % пациентов, обезболивание было признано неадекватным в 67,2 % случаев. Для сравнения: при использовании продленной эпидуральной аналгезии лишь

---

<sup>2</sup> Федеральный закон РФ от 08.01.1998 N 3-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О наркотических средствах и психотропных веществах» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).

Приказ МЗ РФ № 183-н от 22.04.2014 «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».

7,8 % отмечали наличие болевых ощущений [28]. Поэтому оправданными тенденциями применения наркотических анальгетиков должны стать:

- ограничение числа и кратности внутримышечных и подкожных инъекций, так как они болезненны, более широкое внедрение пролонгированных таблетированных, защечных, сублингвальных и трансдермальных форм опиатов;
- применение наркотических анальгетиков для эпидурального введения;
- более широкое применение агонистов-антагонистов опиатных рецепторов и других анальгетиков, не включенных в список наркотических и не подлежащих строгому количественному учету;
- обязательное сочетание наркотических анальгетиков с ненаркотическими и адьювантными средствами, продленной эпидуральной анальгезией в рамках соблюдения принципа мультимодальности обезболивания;
- назначение наркотических анальгетиков не планово, а лишь при появлении «прорывающейся» боли на фоне применения комплекса других обезболивающих средств;
- стремление к созданию и внедрению в практику эффективных схем безопиоидной анальгезии после операций небольшой травматичности.

### **Сублингвальные и защечные формы наркотических анальгетиков**

Отечественный препарат просидол в защечной форме с 2003 г. внедрен в клиническую практику и даже входил в некоторые рекомендации по лечению послеоперационной боли. Отмечалась эффективность, сравнимая с инъекционной формой препарата и промедолом [29]. Новым интересным анальгетиком является российский препарат бупраксон в сублингвальной форме (бупренорфин 0,2 мг и налоксон 0,2 мг). Бупренорфин оказывает выраженное анальгетическое действие, а добавка налоксона исключает возможность рекреационного использования препарата. Результаты исследования эффективности препарата в 2010–2013 гг. показали, что сублингвальная таблетированная форма бупренорфин 0,2 мг и налоксон 0,2 мг с высокой степенью достоверности уменьшают интенсивность боли при ее оценке пациентами по цифровой рейтинговой шкале. Сильная боль уменьшалась через 3 ч до незначительной или умеренной [30].

### **Трансдермальные формы наркотических анальгетиков**

Новый шаг в развитии обезболивания сделан в конце XX в., когда американским биохимиком А. Дзаффарони была разработана концепция технологии контролируемого высвобождения действующего начала из лекарственной формы. Наиболее используемыми лекарственными формами стали трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Из наркотических анальгетиков длительного действия в России применяются фентанил в виде ТТС — дюрогезик (пластырь, продолжительность действия 72 ч) и бупренорфин — ТТС транстек (пластырь, действует до 96 ч). С 2009 г. в России стали применяться ТТС с фентанилом третьего поколения — фендивия, представляющие собой оригинальную матрикс-контролирующую (дозировующую) мембрану и содержащие микрокапельную структу-



ру лекарственного вещества в матриксе. Новая форма ТТС отличается меньшей площадью пластыря, но при этом имеет широкий диапазон доз (12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч).

Применение ТТД имеет ряд преимуществ перед стандартным назначением наркотических анальгетиков: обеспечение постоянной концентрации препарата в крови; снижение частоты назначения; улучшение комплаентности пациентов (легкий способ применения препарата); возможность избежать инактивации или снижения активности лекарства; возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций [31]. Несмотря на очевидную эффективность и удобство такого способа использования наркотических анальгетиков, широкого применения для послеоперационного обезболивания в России он не получил в силу юридических и экономических причин, а сообщения на эту тему единичны. Так, Н. А. Осипова и соавт. (2010) предложили способ профилактики и лечения боли после торакоабдоминальных операций, основанный на превентивном использовании ТТС дюроезик со скоростью высвобождения 50 мкг/ч в течение 72 ч. Это предотвращало развитие синдрома опиоидной толерантности и создавало основу для мультимодальной анальгезии в сочетании с лорноксикамом и ацетаминофеном (перфалган) при минимальной потребности в наркотических анальгетиках или ее отсутствии [32]. Трансдермальные пластыри с фентанилом в основном применяются для лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных [33].

Таким образом, наркотические анальгетики сохраняют свои ведущие позиции при купировании сильной послеоперационной боли. Однако существующие клинические и юридические проблемы их употребления в условиях хирургических отделений определяют важность использования других препаратов и методик обезболивания.

Результаты метаанализа 27 рандомизированных клинических исследований, посвященных неопиоидной послеоперационной анальгезии в США (2017) указывают на эффективность и безопасность многокомпонентной анальгезии с использованием НПВС, ацетаминофена, трамадола и габапентиноидов. Более 50 % пациентов не нуждались в использовании опиатов, а у второй половины отмечался достоверный опиоид-сберегающий эффект [34]. В этой связи остановимся более подробно на этих классах препаратов для мультимодального послеоперационного обезболивания.

## Ненаркотические анальгетики

**Трамадол** — полусинтетический опиоид, опосредует обезболивающий эффект как через опиатные рецепторы, так и путем ингибирования норадренергического и серотонинергического механизма передачи болевой импульсации. Аффиннитет к опиатным рецепторам у трамадола составляет 0,1 такового для морфина. Трамадол достаточно давно и широко вошел в практику послеоперационного обезболивания [35]. Применяется инъекционно по 100 мг внутривенно или внутримышечно или в таблетках перорально. Трамадол характеризуется высокой биодоступностью и длительным болеутоляющим эффектом. Тем не менее анальгетический эффект трамадола ниже, чем у морфина и промедола. В отличие от других опио-

идов, в эквивалентных дозах трамадол не вызывает угнетения моторики ЖКТ, не влияет на параметры кровообращения и дыхания. Также трамадол способен купировать послеоперационную дрожь [36]. Однако для применения препарата характерно развитие тошноты, головокружения, в редких случаях рвоты. В рандомизированном исследовании D. Bugada и соавт. (2015), сравнивался эффект 30 мг кеторолака, 50 мг трамадола и 20 мг меперидина на боль после герниопластики. Не было выявлено существенных различий в обезболивающем эффекте [37]. Для лечения умеренной боли, в том числе послеоперационной, трамадол успешно применялся в составе комплексного препарата залдиар®, содержащего парацетамол 325 мг и трамадол 37,5 мг [38]. Существует и отечественный аналог — форсодол®. Препараты выпускаются только в таблетированной форме, не требуют строгого учета и могут применяться для обезболивания в послеоперационном периоде вне отделений интенсивной терапии.

На современном этапе трамадол может быть адекватной заменой наркотическим анальгетикам в хирургическом отделении и применяться самостоятельно или в схемах мультимодальной анальгезии, наряду с НПВС, нефопамом и габапентинами. Существенным преимуществом препарата является наличие таблетированных форм и уже готовых комбинированных препаратов.

## Нестероидные противовоспалительные средства

**Ингибиторы ЦОГ-1, 2.** НПВС являются самыми часто используемыми анальгетиками в условиях хирургических отделений. Частота применения НПВС в моноварианте или в комбинации с другими анальгетиками в ближайшем послеоперационном периоде составляет не менее 60 % среди всех используемых способов обезболивания. Очевидными преимуществами НПВС можно считать обезболивающее и противовоспалительное действие, отсутствие при их использовании седации и депрессии дыхания, возможность применения различных лекарственных форм. Считается доказанной их роль в лечении острой послеоперационной боли и снижении потребности в наркотических анальгетиках [39]. Ограничивают применение этих препаратов их возможные побочные эффекты: язвенно-эрозивный и нефротоксический эффекты, угнетение функции тромбоцитов, развитие аллергических реакций, нейтропения. Следует оценивать соотношение «риск/польза» у каждого пациента, хотя частота развития серьезных побочных эффектов при назначении короткого курса НПВС довольно низка.

Из препаратов, подавляющих активность ЦОГ как 1-го, так и 2-го типа, чаще всего применяются диклофенак, кеторолак и кетопрофен, которые имеют парентеральные и таблетированные формы. По результатам крупного мультицентрового рандомизированного исследования сообщается о равной эффективности этих препаратов в отношении болеутоления, частота побочных реакций также достоверно не различалась. Сообщалось об усилении кровоточивости послеоперационной раны (1 %), аллергических реакциях (0,12 %), почечной дисфункции (0,09 %) и желудочно-кишечном кровотечении (0,04 %) [40].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 из группы оксикамов (мелоксикам, лорноксикам) и сульфонамидов (нимесулид, целекоксиб, парекоксиб) также находят свое применение в послеоперационном обезболивании. Парекоксиб (династат) — един-

ственный препарат из подгруппы коксибов, который имеет форму для парентерального введения и применяется в дозе 10–40 мг. Анализ 28 плацебо-контролируемых испытаний парекоксиба (2017) показал эффективность препарата и выявил побочные эффекты, которые были преходящими и имели более низкую частоту, чем при использовании неселективных ингибиторов ЦОГ. Почечная дисфункция отмечалась у 1 % пациентов, сердечно-сосудистые осложнения — у 0,3 %, анафилактические реакции — у 2,5 %, артериальная гипотензия — у 0,6 % [41]. В отечественном сравнительном исследовании кеторолака и парекоксиба после гинекологических операций не выявлено достоверных различий в эффективности, оба препарата уменьшали послеоперационную боль и расход наркотических анальгетиков [42].

Лорноксикам (ксефокам) является средством, эффективность применения которого обоснована методами доказательной медицины. Сравнительное исследование эффективности лорноксикама (16 мг/сут), кеторолака (90 мг/сут) и кетопрофена (200 мг/сут) после больших онкологических операций показало, что лорноксикам снижал потребность в наркотических анальгетиках на 50 %, а неселективные ингибиторы ЦОГ — лишь на 30 %, без развития серьезных побочных эффектов [43]. При купировании болевого синдрома после тиреоидэктомии сравнивали эффективность 8 мг лорноксикама и 1 мг/кг трамадола. Уровень анальгезии был сравнимым, а побочные эффекты, такие как тошнота и рвота, встречались чаще при использовании трамадола [44].

Поскольку моноанальгезия НПВС не всегда полностью купирует умеренный и тем более выраженный болевой синдром, то введение ненаркотических анальгетиков целесообразно сочетать с продленной эпидуральной анальгезией или одним из опиатных препаратов. Например, лорноксикам в дозе 24–32 мг/сут с добавлением «по потребности» трамадола 50–100 мг или премодела 20 мг [45].

### **Метамизол натрия (анальгин) и ацетоминофен (парацетамол) — ингибиторы ЦОГ-3**

**Метамизол натрия** был синтезирован в 1920 г. и с 1922 г. его используют в клинической практике. Эффективность метамизола как анальгетика не вызывает споров и доказана как минимум тремя Кокрановскими систематизированными обзорами. В настоящее время в США и многих странах Европы метамизол не рекомендован к широкому применению из-за случаев агранулоцитоза, связанных с приемом препарата. Частота этого тяжелого осложнения оценивалась неоднозначно различными исследованиями. В европейских странах сообщалось о частоте 1:1439 случаев назначения препарата или 1:20 000 в год или 1:1,1 млн человеко-нед. При этом в Латинском исследовании (Мексика, Бразилия и Аргентина) частота агранулоцитоза оказалось ничтожной — 0,36:1 млн человеко-лет [46]. В этих странах метамизол широко используется и в настоящее время.

Механизм обезболивающего действия метамизола заключается в преимущественном ингибировании центральной ЦОГ-3, активации и модуляции систем опиоидных нейропептидов и каннабиноидов. Также сообщается о спазмолитическом эффекте препарата, связанном с ингибированным выделением внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в результате снижения синтеза инозитола фосфата [47]. Несмотря на ограничение использования метамизола, интерес к этому препарату со-

храняется. «Европейский журнал анестезиологии» в 2015 г. опубликовал статью о применении метамизола для послеоперационного обезболивания у детей в возрасте до 6 лет. Отмечено, что однократное внутривенное введение метамизола эффективно снижает послеоперационную боль, частота побочных эффектов (нарушение дыхания и гемодинамики, отек лица и экзантема) оказалась ниже 0,3 % [48]. В отечественном исследовании метамизол был признан равноэффективным препаратом по сравнению с кеторолаком и парацетамолом в послеоперационном периоде [49].

Таким образом, метамизол является эффективным, дешевым и доступным анальгетиком, который может успешно применяться в комбинации с другими средствами послеоперационного обезболивания. Необходимо помнить о возможных рисках его применения и не превышать суточную дозу 3000 мг.

**Ацетоминофен** (парацетамол) применяется в клинической практике как анальгетик-антипиретик с 1887 г. Предполагается наличие центрального механизма действия парацетамола, включающего подавление активности ЦОГ-3 и ингибирование ЦОГ-2, преимущественно в ЦНС (таламические и гипоталамические центры). Эффективность таблетированных форм парацетамола в качестве послеоперационного анальгетика была подтверждена в ряде исследований, анализ которых представлен в Кокрановской базе данных (Barden J., 2004). Доказана анальгетическая эффективность разовых доз парацетамола 325 мг, 500 мг и 1000 мг [50]. Возможности применения парацетамола в качестве анальгетика в послеоперационном периоде значительно расширились с внедрением в клиническую практику лекарственной формы для внутривенной инфузии (перфалган®), содержащей 1000 мг действующего вещества. Внутривенное введение парацетамола используется, как правило, в качестве базисного компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии в разных областях хирургии. Эффективность внутривенной формы парацетамола доказывается в обзоре Кокрановского центрального регистра, проанализировавшего 7200 случаев применения препарата в 75 испытаниях в период 2010–2016 гг. [51].

В настоящее время парацетамол широко используют для послеоперационного обезболивания. Употребляют различные схемы введения. Результатом исследования эффективности внутривенного парацетамола после гастрэктомии стала рекомендация использовать этот препарат в протоколах быстрой реабилитации пациентов после абдоминальных операций (Ohkura Y. et al., 2016). Авторы применяли парацетамол внутривенно по 100 мг каждые 6 ч после операции до 3-х сут. Отмечали удовлетворительный анальгетический эффект, снижение дозировок опиоидов, более низкая частота случаев послеоперационной тошноты и рвоты по сравнению с группой плацебо [52]. Потенциально опасным побочным свойством парацетамола является гепатотоксическое и нефротоксическое действие, которое может проявляться при превышении дозы 4 г/сут, особенно при наличии у пациента исходного нарушения функции печени и почек [53]. Ограничениями к применению парацетамола являются: печеночно-клеточная недостаточность с лабораторными проявлениями (повышение уровня трансаминаз), почечная недостаточность, алкоголизм, алиментарная недостаточность, дегидратация.

По мнению известного норвежского анестезиолога Харальда Брейвика (*Harald Breivik*), «любая попытка улучшить послеоперационное обезболивание должна

включать оптимальное использование парацетамола. Парацетамол эффективен и безопасен как у молодых людей, так и у стариков при условии применения в правильных дозах».

## Нефопам и флупиртин

При переводе пациента из реанимационного в профильное хирургическое отделение часто сохраняется потребность в обезболивании. Методы и препараты, применяемые вне отделений реанимации и интенсивной терапии, должны быть максимально безопасны и доступны для пациента. Наряду с НПВС и парацетамолом могут успешно применяться ненаркотические анальгетики с центральными механизмами действия, не подлежащие строгому количественному учету.

**Нефопам (акупан®)** оказывает центральное действие, которое заключается в ингибировании путей обратного захвата дофамина, серотонина, норадреналина на синаптическом уровне, также препарат угнетает высвобождение глутамата на пресинаптическом уровне и участвует в активации рецепторов *N*-метил-*D*-аспартата на уровне постсинаптических мембран. Нефопам выпускается в ампулах по 20 мг, вводится внутривенно и внутримышечно. Максимальная суточная доза составляет 120 мг.

В систематизированном обзоре М. Evans и соавт. (2008) был осуществлен поиск соответствующих публикаций в базах данных *MEDLINE*, *EMBASE*, Кокрановской библиотеке за 30 лет. Требованиям доказательной медицины соответствовали 9 исследований (847 пациентов) с дозой нефопама от 20 до 160 мг/сут. Период наблюдения за пациентами составлял от 60 мин до 48 ч. На фоне назначения нефопама суточная доза морфина снижалась в среднем на 13 мг (что составляло около 30%), средняя интенсивность боли — на 11,5 балла по 100-балльной визуально-аналоговой шкале. В целом по обезболивающему потенциалу препарат превосходит ацетаминофен, в то же время он обладает эквианальгетическими свойствами с кетаминном и НПВС [54]. Нефопам применяется как самостоятельно при наличии противопоказаний к НПВС, так и в сочетании с этими препаратами, парацетамолом, наркотическими анальгетиками и эпидуральной блокадой в рамках мультимодальной анальгезии. Препарат апробирован у 250 пациентов с опухолями брюшной полости и забрюшинного пространства. Рекомендуются следующая схема послеоперационного обезболивания: на фоне продленной эпидуральной анальгезии наропином используется нефопам 80 мг/сут в сочетании с лорноксикамом 16 мг/сут и парацетамолом 3000 мг/сут. Промедол использовался только по требованию, при «прорывающейся» боли [55].

Представляет интерес сравнение послеоперационного обезболивания нефопамом и остающейся «традиционной» на хирургических отделениях схемы — метамизол (анальгин) в сочетании с димедролом [56]. Методика послеоперационного обезболивания основной группы: за 15 мин до операции внутривенно вводился нефопам в дозе 20 мг. Спустя 4 и 8 ч после оперативного вмешательства нефопам вводился внутривенно также в дозе 20 мг. Методика послеоперационного обезболивания контрольной группы — спустя 2, 4 и 8 ч после операции внутривенно вводились следующие препараты: анальгин 1 г, димедрол 10 мг.

Наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности послеоперационной боли у больных, получавших нефопам, в отличие от группы, где применяли анальгин с димедролом [56].

**Флупиртин (катадолон®)** синтезирован в 1970-х годах немецким фармацевтом W. von Bebenburg. В 1986 г. этот препарат был разрешен для лечения в Федеративной Республике Германии. С тех пор его стали свободно использовать в клинической практике. Это еще одно обезболивающее средство, наряду с нефопамом, механизм действия которого отличается от НПВС. Таким образом, расширяется спектр препаратов, доступных для лечения острой послеоперационной боли и профилактики ХПБС на хирургическом отделении. Механизм анальгетического действия флупиртина связан с селективным активированием нейрональных калиевых каналов (*SNEPCO — Selective Neuronal Potassium Channel Opener*). Это приводит к тому, что развивающееся торможение нервной клетки угнетает активацию нейрона в ответ на болевые стимулы, что препятствует усилению возбуждения или величины ответной реакции в нервной системе, предотвращает переход острой боли в хроническую. В России доступна только пероральная форма флупиртина — катадолон® и отечественный аналог нолодатак в капсулах по 100 мг. Максимальная суточная доза составляет 600 мг.

Данные об эффективности флупиртина для лечения боли в послеоперационном периоде были суммированы еще в 1989 г. в обзоре нескольких рандомизированных двойных слепых исследований, включающих 586 пациентов. Делается заключение о сравнимой эффективности флупиртина, метамизола, напроксена, парацетамола и дигидрокодеина [57]. Сравнение эффективности перорального флупиртина (200 мг), пентазоцина (100 мг) и диклофенака (100 мг) после операций на крупных суставах в течение 5 сут не выявило достоверных различий в эффективности, но флупиртин оказывал меньше побочных эффектов [58]. В работе S. M. Naser с соавт. (2012) продемонстрирована равная эффективность приема 300 мг/сут флупиртина и 150 мг/сут трамадола после небольших оперативных вмешательств [59]. Сравнительное исследование пироксикама и флупиртина в течение 5 сут после ортопедических операций (2017) показало, что в обеих группах обезболивающий эффект был удовлетворительным и сравнимым, но пироксикам начинал действовать быстрее [60].

Таким образом, флупиртин и нефопам могут быть альтернативными средствами, когда назначение НПВС или опиоидных анальгетиков нежелательно либо необходимо его комбинировать с данными препаратами.

## Габапентиноиды

**Габапентин** был внедрен в клиническую практику в 1993 г. в качестве противосудорожного препарата второго поколения, а в 2002 г. были представлены данные, позволившие начать применять его как анальгетик широкого спектра действия [61]. Вскоре была выявлена его эффективность в лечении ряда хронических болевых синдромов и нейропатического компонента острой боли. Габапентин уменьшает степень возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга, снижает центральную сенсibilизацию, тем самым уменьшая зону патологической болезненности, выходящую за пределы послеоперационной раны.



Клинические исследования показывают, что применение габапентина уменьшает острую послеоперационную боль и снижает потребность в опиоидных анальгетиках. Так, 150 мг прегабалина или 800 мг габапентина достоверно уменьшали послеоперационную боль и снижали расход наркотических анальгетиков после лапароскопической холецистэктомии [62]. В работе L. Ajori и L. Nazari (2016) установлено, что прием 600 мг габапентина перед проведением абдоминальной гистерэктомии существенно влияет на выраженность острой послеоперационной боли. Оценка боли проводилась по ВАШ через 1, 4, 6, 12 и 24 ч после оперативного вмешательства. Исследование показало, что габапентин значительно снижает оценку по ВАШ в каждом временном интервале. Суммарная дозировка используемого мепередина для купирования острого болевого синдрома была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо. Исследователи также отмечают уменьшение возникновения синдрома послеоперационной тошноты и рвоты и потребности в применении антиэметических средств [63]. Анализ 9 рандомизированных исследований, посвященных эффективности габапентина в послеоперационном периоде, где препарат назначался за сутки до операции и в течение 10 сут после, указывает на значимое снижение интенсивности боли и потребности в опиоидах у 55,6 и 77,8 % пациентов соответственно. Из побочных эффектов чаще всего отмечались головокружение (22 %) и седация (11 %) [64].

**Прегабалин** является аналогом  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, которая, как тормозной нейромедиатор, задерживает передачу нервных импульсов по нейронам к мышцам. Вступая во взаимодействие с  $\alpha_2$ -дельта-протеином, прегабалин замещает (3Н)-габапентин, препятствуя передаче патологических нервных импульсов на мышцы и оказывая анальгезирующее действие. По сравнению с габапентином прегабалин быстрее абсорбируется и имеет более высокую биодоступность (90 против 60 %). Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Важными достоинствами прегабалина по сравнению с габапентином являются четкая линейная зависимость концентрации препарата в крови в пределах терапевтического окна (75–600 мг), меньшая дневная доза, более быстрое титрование препарата, меньшее количество побочных эффектов. Метаанализ 74 рандомизированных, контролируемых исследований показал, что прегабалин снижал количественную оценку боли и расход морфина после кардиохирургических, гинекологических, ортопедических операций и лапароскопической холецистэктомии [65].

Известно, что большинство пациентов, перенесших торакотомию по поводу рака легких, испытывают достаточно интенсивную ипсилатеральную боль в плече после операции. В исследовании Y. Imai и соавт. (2014) пациенты после операции получали прегабалин по 150 мг внутрь в комбинации с НПВС, контрольная группа — только НПВС. Выраженность послеоперационной боли в плече была значительно ниже в группе пациентов, получавших прегабалин, по сравнению с контрольной группой [66]. Современные научные данные позволяют рассматривать применение прегабалина в дозе 75–300 мг 2 раза/сут как эффективное средство для лечения нейропатической послеоперационной боли [67].

Наличие нейропатического компонента острой послеоперационной боли и высокий риск хронизации характерны для операций высокой травматичности, поэтому к схемам послеоперационного обезболивания предъявляются повышенные требования. В частности, целесообразно применение препаратов, уменьшающих

эффект центральной сенситизации — прегабалина и габапентина, которые также обладают опиоид-сберегающим эффектом и могут снижать частоту развития послеоперационной тошноты и рвоты.

### Продленная эпидуральная аналгезия

Эффективным методом послеоперационного обезболивания является ПЭА с применением местных анестетиков и различных адъювантов. Результаты нескольких метаанализов в Кокрановской базе данных убедительно свидетельствуют о более высокой эффективности ПЭА по сравнению с системным введением опиоидных анальгетиков (Block B., 2003; Werawatganon T., 2004; в обоих случаях доказательства I уровня) [68; 69]. Ведущее место в комплексном послеоперационном обезболивании эпидуральной аналгезии отводится и в национальном американском руководстве по лечению послеоперационной боли 2016 г. Приводятся рекомендации по применению местных анестетиков, опиатов и адъювантов для ПЭА и контролируемой пациентом эпидуральной аналгезии [70]. Кокрановский систематизированный обзор трех исследований убедительно доказывает эффективность ПЭА для профилактики развития хронической послеоперационной боли после торакомии [71]. Данные E. A. Voisard и соавт. (2014) подтверждают снижение частоты развития хронической послеоперационной боли через 6 нед после операций на брюшной полости в группе пациентов, где использовалась ПЭА [72].

Применение ПЭА в отделениях реанимации и интенсивной терапии стало рутинной методикой, там имеется возможность введения препаратов с помощью инфузоматов, доступен мониторинг витальных функций, работает квалифицированный персонал. В условиях хирургических отделений этот метод применяется значительно реже. Чаще всего проблемой введения местных анестетиков в эпидуральное пространство является развитие артериальной гипотензии, особенно при наличии гиповолемии. Применение наркотических анальгетиков, в особенности гидрофильного морфина, может приводить к седации и дыхательной депрессии. Поэтому требуется преэмптиивность в ведении пациентов, которым ПЭА продолжается на отделении: информированность и обучение персонала, самих пациентов, возможность круглосуточного привлечения анестезиолога-реаниматолога для консультации или оказания помощи.

Основными препаратами для ПЭА являются растворы местных анестетиков длительного действия в низкой концентрации, которая обеспечивает аналгезию, но не вызывает моторного блока. В качестве адъювантов чаще всего используют наркотические анальгетики и адренергические препараты. Применение для ПЭА 0,2% раствора ропивакаина в дозе 0,2–0,4 мг/кг в час в сочетании с фентанилом в дозе 0,6–1,5 мкг/кг в час обеспечивает эффективное обезболивание у пациентов старшей возрастной группы после онкологических операций на брюшной полости в течение 3–5 сут. Неинвазивная оценка параметров гемодинамики методом импедансной реографии показывает отсутствие отрицательного влияния данной методики на систему кровообращения, а также улучшение параметров доставки кислорода [73]. Комбинация местного анестетика с фентанилом и адреналином была предложена еще в 1998 г. G. Niemi, H. Breivik и в наилучшей мере отвечает современным представлениям о механизмах блокады ноцицептивной импульсации на спинальном уровне и принципу мультимодальности обезболивания [74].

Существуют подробные отечественные рекомендации по применению ПЭА в онкологии после торакалотомических и брюшнополостных операций. Применяется инфузия смеси ропивакаина (наропина) 2 мг/мл (0,2%), адреналина 2 мкг/мл и фентанила 2 мкг/мл со скоростью 4–12 мл/ч. Методика позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений, обеспечивает раннюю активизацию пациентов, минимальное количество побочных эффектов [75].

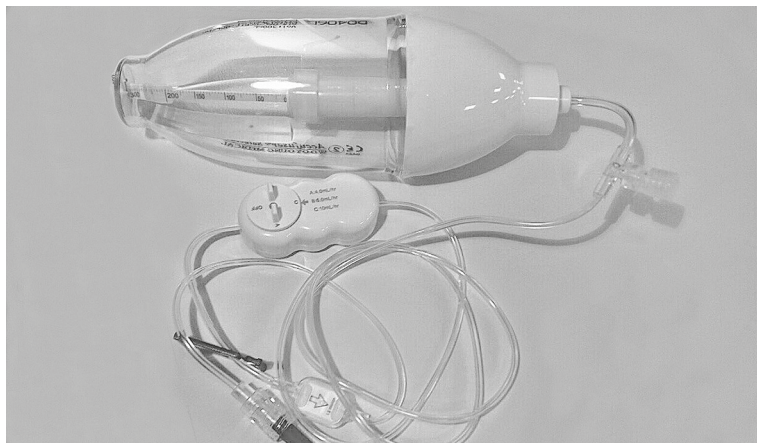


Рис. Микроинфузионная помпа для продленной эпидуральной аналгезии

Для продолжения эпидуральной аналгезии после перевода пациента на хирургическое отделение стали применяться одноразовые микроинфузионные эластомерные помпы (рисунок). Объем их составляет обычно 200–300 мл, поток раствора обеспечивается равномерным сжатием эластического резервуара, без источников питания и каких-либо сложных механизмов. Скорость инфузии по выбору врача можно установить 4, 6, 8, 10, 12 мл/ч без возможности болюсного введения препарата, что исключает передозировку и минимизирует риск развития артериальной гипотензии, моторной блокировки и седации. Для ПЭА после обширных онкологических операций используют трехкомпонентную смесь (ропивакаин, фентанил, адреналин). Такая методика позволяла уже после перевода пациента из реанимации обеспечивать эффективную аналгезию, что обуславливало раннюю активизацию пациентов, стимуляцию моторики кишечника без значимых побочных эффектов [76].

## Заключение

Современная медицина предлагает широкий спектр фармакологических препаратов и различных методик для обеспечения эффективной и безопасной аналгезии в послеоперационном периоде. Эффективность послеоперационного обезбоживания и удовлетворенность пациентов качеством аналгезии недостаточны, особенно на хирургических отделениях, куда пациенты поступают сразу после операций малой и средней травматичности и из отделений реанимации и интенсивной терапии. Мы надеемся, что наш обзор поможет лечащему врачу решить, как в условиях хирургического отделения обеспечить хорошее обезбоживание, какие альтернативные пре-

параты можно использовать и как их грамотно комбинировать, возможно ли продолжить начатую в реанимации эпидуральную аналгезию, как предотвратить развитие хронической послеоперационной боли и др.

## Литература

1. *Овечкин А. М.* Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015. Т. IX, №2. С. 29–39.
2. *Maier C., Nestler N., Richter H.* The quality of postoperative pain management in German hospitals // Dtsch. Arztebl. Int. 2010. Vol. 107. P. 607–614.
3. *Fletcher D., Stamer U. M., Pogatzki-Zahn E.* Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study // Eur. J. Anaesthesiol. 2015. Oct. Vol. 32(10). P. 725–734.
4. *Халикова Е. Ю.* Нейропатическая боль как компонент острой и хронической послеоперационной и посттравматической боли: от диагностики к рациональной фармакотерапии // РМЖ. 2014. С. 38–42.
5. *Kampe S., Geismann B., Weinreich G.* The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy-A Prospective Cohort Study // Pain Med. 2016. Sep 20. P. 149–158.
6. *Correll D.* Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management // F1000Research. 2017. N 6. P. 1054–1059.
7. *Katz J., Weinrib A., Fashler S. et al.* The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain // J. Pain Research. 2015. N 8. P. 695–702.
8. *Woolf C. J., Chong M. S.* Preemptive analgesia — Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization // Anesth. Analg. 1993. Vol. 77. P. 1–18.
9. *Brown D. L., Mackey D. C.* Management of postoperative pain: influence of anesthetic and analgesic choice // Mayo Clin. Proc. 1993. Vol. 68. P. 768–777.
10. *Yang C., Chang H., Zhang T.* Pre-emptive epidural analgesia improves post-operative pain and immune function in patients undergoing thoracotomy // ANZ. J. Surg. 2015. Jun. 85(6). P. 472–477.
11. *Comez M., Celik M., Dostbil A.* The effect of pre-emptive intravenous Dexketoprofen + thoracal epidural analgesia on the chronic post-thoracotomy pain // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. May 15. 8(5). P. 8101–8107.
12. *Kalappa S., Sridhara R. B., Kumaraswamy S.* Dexmedetomidine as an Adjuvant to Pre-Emptive Caudal Epidural Ropivacaine for Lumbosacral Spine Surgeries // J. Clin. Diagn Res. 2016. Jan. 10(1). P. 83–88.
13. *Горбеев Е. С., Шин А. Р., Джабиева А. А., Лабутин Ю. А.* Мультимодальная анестезия и аналгезия в хирургии поджелудочной железы и печени // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. Т. 2, № 4. С. 11–20.
14. *Wu C. T., Yeh C. C., Yu J. C.* Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery // Acta Anaesthesiol Scand. 2000. Jan. 44(1). P. 63–68.
15. *Yousef A. A., Atef A. M., Awais W. M.* Comparison of fentanyl versus meperidine as supplements to epidural clonidine-bupivacaine in patients with lower limb orthopedic surgery under combined spinal epidural anesthesia // BMC Anesthesiol. 2015. Oct. 14. N 15. P. 146–155.
16. *Фейдоров И. Ю., Хатьков И. Е., Домрачев С. А. и др.* Упреждающая местная анестезия ропивакаином в профилактике боли после лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. 2015. № 5. С. 34–40.
17. *Albi-Feldzer A., Mouret-Fourme E., Hamouda S. et al.* A double-blind randomized trial of wound and intercostals space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: Effects on chronic postoperative pain // Anesthesiology. 2013. N 118. P. 318–326.
18. *Heesen M., Klimek M., Rossaint R.* Paravertebral block and persistent postoperative pain after breast surgery: meta-analysis and trial sequential analysis // Anaesthesia. 2016. Dec. 71(12). P. 1471–1481.
19. *Jakobsson J., Wickerts L., Forsberg S.* Transversus abdominal plane (TAP) block for postoperative pain management: a review // F1000Res. 2015. Nov 26. P. 1359–1365.

20. *Gelir İ.K., Güleç S., Ceyhan D.* Preventive effect of dexketoprofen on postoperative pain // *Agri*. 2016. Apr. 28(2). P. 67–71.
21. *Anil A., Kaya F.N., Yavaşcaoğlu B.* Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy // *J. Clin Anesth*. 2016. Aug. 32. P. 127–133.
22. *Nir R.R., Nahman-Averbuch H., Moont R.* et al. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis // *J. Pain*. 2016. Mar 15. P. 842–846.
23. *Данилов А. Б.* Габапентин (нейронтин) в лечении нейропатической боли // *Клиническая фармакология и терапия*. 2004. № 13(4). С. 57–60.
24. *Clarke H., Bonin R., Orser B.* et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis // *Anesth Analg*. 2012. N 115. P. 428–442.
25. *Li X.D., Han C., Yu W.L.* Is gabapentin effective and safe in open hysterectomy? A PRISMA compliant meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Anesth*. 2017. Sep. 41. P. 76–83.
26. *Bell R.F., Dahl J., Moore R.* et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Jul. 2(7). P. 344–348.
27. *Ефременко И. В., Овечкин А. М., Красносельский М. Я.* Анализ эффективности изолированного и сочетанного назначения неопиоидных анальгетиков и адъювантов при различных хирургических вмешательствах // *Регионарная анестезия и лечение боли*. 2015. № 9(3). С. 18–22.
28. *Dolin S.J., Cashman J.N., Bland J.M.* Effectiveness of acute postoperative pain management: Evidence from published data // *Br. J. Anaesth*. 2002. Sep. 89(3). P. 409–423.
29. *Осипова Н. А.* Алгоритм медикаментозного лечения острого болевого синдрома // *Хирургия*. 2006. № 6. С. 8–10.
30. *Щеголев А. В., Климов А. Г., Калинин А. Г., Грицай А. Н.* Послеоперационное обезболивание с помощью анальгетика «бупраксон» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013. Т. 10, № 4. С. 49–53.
31. *Пчелинцев М. В., Абузарова Г. Р.* Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли // *Врач*. 2011. № 6. С. 39–42
32. *Осипова Н. А., Петрова В. В., Ластухин А. В.* Способ профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома при обширных торакоабдоминальных операциях в онкологии // *Анестезиология и реаниматология*. 2010. №3. С. 29–33.
33. *Лебедева М. В., Кононова С. В.* Использование трансдермальных наркотических анальгетиков для купирования хронического болевого синдрома онкологических больных, нуждающихся в паллиативной помощи // *Инновационная наука*. 2015. № 11. С. 236–240.
34. *Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L.* Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review // *JAMA Surg*. 2017. Jul 1. 152(7). P. 691–697.
35. *Волчков В. А., Игнатюк Ю. Д.* Клиническая фармакология послеоперационного обезболивания // *Биомедицина*. 2006. № 1 (3). С. 30–32.
36. *Трекова Н. А., Бунытян А. А., Золичева Н. Ю.* Трамадол гидрохлорид для лечения послеоперационной дрожи // *Анестезиология и реаниматология*. 2004. № 5. С. 88–90.
37. *Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A. L.* Effect of postoperative analgesia on acute and persistent postherniotomy pain: a randomized study // *J. Clin. Anesth*. 2015. Dec. 27(8). P. 658–664.
38. *Осипова Н. А., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э.* Новые возможности лечения болевых синдромов. Комбинированный анальгетик залдиар // *Росс. журнал боли*. 2006. № 34 (5). С. 58–63.
39. *Гельфанд Б. Р., Кириенко П. А., Леванович Д. А., Борзенко А. Г.* Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания // *Вестн. интенсив. тер.* 2002. № 4. С. 83–88.
40. *Forrest J., Kamu F., Greer I.* Ketorolack, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // *Brit. J. Anaesth*. 2002. Feb. 88(2). P. 227–233.
41. *Schug S.A., Parsons B., Li C.* The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data // *J. Pain Res*. 2017. Oct 10. P. 2451–2459.
42. *Дугиева М. З., Свиридов С. В., Слепцов Н. И.* и др. Контролируемая анальгезия в раннем послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля // *Новости хирургии*. 2012. № 20 (3). С. 94–99.
43. *Петрова В. В., Осипова Н. А., Береснев В. А.* с соавт. Лорноксикам (ксефокам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВП // *Анестезиология и реаниматология*. 2005. № 5. С. 39–43.



44. *Yücel A., Yazıcı A., Müderris T.* et al. Comparison of lornoxicam and low-dose tramadol for management of post-thyroidectomy pain // *Agri*. 2016. Oct. 28(4). P. 183–189.
45. *Буров Н. Е.* Применение НПВС в анестезиологии и реаниматологии // *РМЖ*. 2007. № 29. С. 220–226.
46. *Авксентьева М. В.* Причудливая судьба анальгина // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010. № 1. С. 68–72.
47. *Jastecka A., Maślanka T., Jaroszewski J. J.* Pharmacological characteristics of metamizole // *Pol. J. Vet. Sci.* 2014. N 17 (1). P. 207–214.
48. *Fieler M., Eich C., Becke K.* Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015. Dec. 32(12). P. 839–843.
49. *Погодин С. Ю., Субботин В. В., Ситников А. В.* Сравнение анальгетического действия метамизола натрия, парацетамола и кеторолака после малотравматичных оперативных вмешательств // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009. № 6 (6). С. 12–15.
50. *Barden J., Edwards J., Moore A., McQuay H.* Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*. Chichester: John Wiley & Sons. 2004. Issue 3. Art. No: CD004088.
51. *Blieden M., Paramore L. C., Shah D.* A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014. May. 7(3). P. 341–348.
52. *Ohkura Y., Haruta S., Shindoh J.* et al. Effectiveness of postoperative intravenous acetaminophen (Acelio) after gastrectomy: A propensity score-matched analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Nov. 95(44) P. 5352.
53. *Blieden M., Paramore L. C., Shah D.* A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014. May. 7(3). P. 341–348.
54. *Evans M., Lysakowski C., Tramer M.* Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review // *Br. J. Anaesth.* 2008. Vol. 101. P. 610–617.
55. *Хороненко В. Э., Петрова В. В., Стенина И. И.* Неопиоидный анальгетик центрального действия нефопам в комплексном послеоперационном обезболивании онкохирургических вмешательств // *Онкология*. 2014. № 3. С. 18–21.
56. *Волков А. А., Изможерова Н. В., Попов А. А.* Оценка эффективности нефопама для послеоперационного обезбоживания // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2014. № 7 (8). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/144>.
57. *Riethmüller-Winzen H.* Flupirtine in the treatment of post-operative pain // *Postgrad Med J.* 1987. № 63. Suppl 3. P. 61–65.
58. *Макогончук А. В.* Эффективность и безопасность флупиртина в лечении болевого синдрома в послеоперационном периоде // *Травма*. 2013. № 14 (3). С. 31–36.
59. *Naser S. M., Sarkar N., Biswas A.* et al. Efficacy and safety of flupirtine maleate and tramadol hydrochloride in postoperative pain management—a prospective randomised double blinded study // *J. Indian Med. Assoc.* 2012. Mar. 110(3). P. 158–160.
60. *Chinnaiyan S., Sarala N., Arun H. S.* A comparative study of efficacy and safety of flupirtine versus piroxicam in postoperative pain in patients undergoing lower limb surgery // *J. Pain Res.* 2017. Oct 16. P. 2471–2477.
61. *Dirks J., Fredensborg B., Christensen D.* A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy // *Anesthesiology*. 2002. Vol. 97. P. 560–564.
62. *Eidy M., Fazel M. R., Abdolrahimzadeh H.* Effects of pregabalin and gabapentin on postoperative pain and opioid consumption after laparoscopic cholecystectomy // *Korean. J. Anesthesiol.* 2017. Vol. 70, N 4. P. 434–438.
63. *Ajori L., Nazari L., Mazloomfard M. M.* et al. Effects of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: a double blind randomized clinical trial // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016. Vol. 285. P. 677–682.
64. *Clivatti J., Sakata R., Issy A.* Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain // *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2009. N 59. P. 87–89.
65. *David M. H., Stanley S. C., Michael G. I.* Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories. A Meta-Analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2015. N 94 (46). P. 320–326.
66. *Imai Y., Imai K., Kimura T., Horiguchi T., Goyagi T., Saito H., Sato Y., Motoyama S., Nishikawa T., Minamiya Y.* Evaluation of postoperative pregabalin for attenuation of postoperative shoulder pain



- after thoracotomy in patients with lung cancer, a preliminary result // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. N 29. P. 186–194.
67. Халикова Е. Ю. Нейропатическая боль как компонент острой и хронической постоперационной и посттравматической боли: от диагностики к рациональной фармакотерапии // *РМЖ.* 2014. № 2. С. 38–44
  68. Block B., Liu S., Rowlingson A. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 2455–2463.
  69. Werawatganon T., Charuluxanum S. Patient-controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery // *The Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2004. Issue 3, Art. No: CD004088.
  70. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A. et al. 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. Vol. 17, N 2. P. 131–157.
  71. Andrae M.H., Andrae D.A. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* 2013. Vol. 5. P. 711–720.
  72. Bouman E.A., Theunissen M., Bons S.A. et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. // *Pain Pract.* 2014. N 4 (2). P. 76–84.
  73. Волчков В. А., Ковалев С. В., Моисеенко, К. А., Ларин Д. Г., Бояркин А. А. Продленная эпидуральная анальгезия у пациентов средней и старшей возрастных групп после онкологических операций на брюшной полости // *Вестник С.-Петерб. ун-та. Медицина.* Сер. 11. 2015. Вып. 1. С. 84–90.
  74. Niemi G., Breivik H. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998. Vol. 8. P. 897–909.
  75. Горобец Е. С. Инструкция по применению метода продленной послеоперационной эпидуральной анальгезии в хирургических отделениях НИИКО // *Регионарная анестезия и лечение боли.* 2012. Т. VI, № 2. С. 67–71.
  76. Горобец Е. С., Гаряев Р. В., Шин А. Р. Одноразовые инфузионные помпы сделали реальным широкое применение послеоперационной эпидуральной анальгезии (пятилетний опыт) // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2011. Т. 5, № 5. С. 1–20.

Статья поступила в редакцию 17 января 2018 г.

Статья рекомендована в печать 5 июня 2018 г.

#### Контактная информация:

Владимир Анатольевич Волчков — д-р мед. наук, проф.; volchkovva@mail.ru

Сергей Владимирович Ковалев — канд. мед. наук, доц.; doctor-s2@yandex.ru

Андрей Николаевич Кубынин — канд. мед. наук, доц.; akub0310@yandex.ru

### Contemporary aspects of postoperative analgesia (review)

V. A. Volchkov<sup>1</sup>, S. V. Kovalev<sup>1</sup>, A. N. Kubynin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University,

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

6–8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**For citation:** Volchkov V. A., Kovalev S. V., Kubynin A. N. Contemporary aspects of postoperative analgesia (review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 3, pp. 245–270. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303> (In Russian)

In this review of the literature on modern drugs and techniques to ensure multicomponent analgesia in surgical wards is presents. The technique of pre-emptive analgesia, which reduces the intensity of postoperative pain and contributes to the prevention of chronic postoperative

pain. Clear instructions on the use of pharmacological agents (non-steroidal inflammatory drugs, gabapentin, ketamine) and preventive epidural anaesthesia are given. The characteristic of narcotic and non-narcotic analgesics are available for use after surgery and alsonefopam, flupirtine and gabapentine. The results of the application of the prolonged epidural analgesia using microinfusion elastomeric pumps are presents.

**Keywords:** Postoperative pain, multicomponent analgesia, epidural analgesia.

## References

1. Ovechkin M. A. Posleoperatsionnaia bol': sostoianie problemy i sovremennyye tendentsii posleoperatsionnogo obezbolivaniia [Postoperative pain: the state of problems and current trends in postoperative analgesia]. *Regionarnaia anesteziia i lechenie ostroi boli* [Regional anesthesia and treatment of acute pain], 2015, vol. IX, no. 2, pp. 29–39. (In Russian)
2. Maier C., Nestler N., Richter H. The quality of postoperative pain management in German hospitals. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2010, vol. 107, pp. 607–614.
3. Fletcher D., Stamer U. M., Pogatzki-Zahn E. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015, Oct. 32 (10), pp. 725–734.
4. Khalikova E. J. Neiropaticheskaia bol' kak komponent ostroi i khronicheskoi postoperatsionnoi i posttravmaticheskoi boli: ot diagnostiki k ratsional'noi farmakoterapii [Neuropathic pain as a component of acute and chronic postoperative and posttraumatic pain: from diagnosis to management of pharmacotherapy]. *RMJ*, 2014, pp. 38–42. (In Russian)
5. Kampe S., Geismann B., Weinreich G. The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy—A Prospective Cohort Study. *Pain Med.*, 2016, Sep. 20, pp. 149–158.
6. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000 Research*, 2017, no. 6, pp. 1054–1059.
7. Katz J., Weinrib A., Fashler S. et al. The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J. Pain Research*, 2015, no. 8, pp. 695–702.
8. Woolf C. J., Chong M. S. Preemptive analgesia — Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth. Analg.*, 1993, vol. 77, pp. 1–18.
9. Brown D. L., Mackey D. C. Management of postoperative pain: influence of anesthetic and analgesic choice. *Mayo Clin. Proc.*, 1993, vol. 68, pp. 768–777.
10. Yang C., Chang H., Zhang T. Pre-emptive epidural analgesia improves post-operative pain and immune function in patients undergoing thoracotomy. *ANZ J. Surg.*, 2015, Jun. 85(6), pp. 472–477.
11. Comez M., Celik M., Dostbil A. The effect of pre-emptive intravenous Dexketoprofen + thoracal epidural analgesia on the chronic post-thoracotomy pain. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, May 15, 8(5), pp. 8101–8107.
12. Kalappa S., Sridhara R. B., Kumaraswamy S. Dexmedetomidine as an Adjuvant to Pre-Emptive Caudal Epidural Ropivacaine for Lumbosacral Spine Surgeries. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2016, Jan. 10(1), pp. 83–188.
13. Gorobets E. S., Shin A. R., Gabieva A. A., Labutin Yu. A. Mul'timodal'naia anesteziia i analgeziia v khirurgii podzheludochnoi zhelezy i pecheni [Multi-modal anesthesia and analgesia in surgery of the pancreas and liver]. *Regionarnaia anesteziia i lechenie ostroi boli* [Regional anesthesia and treatment of acute pain], 2008, vol. 2, no. 4, pp. 11–20. (In Russian)
14. Wu C. T., Yeh C. C., Yu J. C. Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upperabdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000, Jan. 44(1), pp. 63–68.
15. Yousef A. A., Atef A. M., Awais W. M. Comparison of fentanyl versus meperidine as supplements to epidural clonidine-bupivacaine in patients with lower limb orthopedic surgery under combined spinal epidural anesthesia. *BMC Anesthesiol.*, 2015, Oct 14, no. 15, pp. 146–155.
16. Fedorov I. Yu., Katkov I. E., Domrachev S. A., et al. Uprezhdaiushchaia mestnaia anesteziia ropivakainom v profilaktike boli posle laparoskopicheskoi kholotsistektomii [Pre-emptive local anesthesia with ropivacaine in the prevention of pain after laparoscopic cholecystectomy]. *Endoskopicheskaia khirurgiia* [Surgery], 2015, no. 5, pp. 34–40. (In Russian)
17. Albi-Feldzer A., Mouret-Fourme E., Hamouda S. et al. A double-blind randomized trial of wound and intercostals space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: Effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology*. 2013, no. 118, pp. 318–326.

18. Heesen M., Klimek M., Rossaint R. Paravertebral block and persistent postoperative pain after breast surgery: meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 2016, Dec. 71(12), pp. 1471–1481.
19. Jakobsson J., Wickerts L., Forsberg S. Transversus abdominal plane (TAP) block for postoperative pain management: a review. *F1000 Research*, 2015, Nov. 26, pp. 1359–1365.
20. Gelir İ. K., Güleç S., Ceyhan D. Preventive effect of dexketoprofen on postoperative pain. *Agri*, 2016, Apr. 28(2), pp. 67–71.
21. Anil A., Kaya F. N., Yavaşcaoğlu B. Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. *J. Clin. Anesth.*, 2016, Aug. 32, pp. 127–133.
22. Nir R. R., Nahman-Averbuch H., Moont R. et al. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *J. Pain*, 2016, Mar. 15, pp. 842–846.
23. Danilov A. B. Gabapentin (neirontin) v lechenii neiropaticheskoi boli [Gabapentin (neurontin) in the treatment of neuropathic pain]. *Clinical pharmacol. and therapy*, 2004, no. 13(4), pp. 57–60. (In Russian)
24. Clarke H., Bonin R., Orser B. et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg.*, 2012, no. 115, pp. 428–442.
25. Li X. D., Han C., Yu W. L. Is gabapentin effective and safe in open hysterectomy? A PRISMA compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.*, 2017, Sep. 41, pp. 76–83.
26. Bell R. F., Dahl J., Moore R., et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, Jul. 2(7), pp. 344–348.
27. Efremenko I. V., Ovechkin A. M., Krasnosel'skii M. Ia. Analiz effektivnosti izolirovannogo i sochetannogo naznacheniia neopiodynykh analgetikov i ad'uvantov pri razlichnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh [Analysis of isolated and combined assignment neopyntnyh analgesics and adjuvants in various surgical procedures]. *Regionalnaia anesteziia i lechenie boli [Regional anesthesia and pain management]*, 2015, no. 9 (3), pp. 18–22. (In Russian)
28. Dolin S. J., Cashman J. N., Bland J. M. Effectiveness of acute postoperative pain management: Evidence from published data. *Br. J. Anaesth.*, 2002, Sep. 89(3), pp. 409–423.
29. Osipova N. A. Algoritm medikamentoznogo lecheniia ostrogo bolevogo sindroma [Algorithm for pharmacological treatment of acute pain syndrome]. *Khirurgiia [Surgery]*, 2006, no. 6, pp. 8–10. (In Russian)
30. Schegolev A. V., Klimov A. G., Kalinin A. G., Gritsay A. N. Posleoperatsionnoe obezbolivanie s pomoshch'iu analgetika «buprakson» [Postoperative analgesia using the analgesic “bupraxon”]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [J. of Anesthesiol. and Resuscitation]*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. 49–53. (In Russian)
31. Pchelintsev M. V., Abuzarova G. R. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy s fentanilom pri khronicheskoi boli [Transdermal therapeutic system with fentanyl for chronic pain]. *Vrach [Doctor]*, 2011, no. 6, pp. 39–42. (In Russian)
32. Osipova N. A., Petrov V. V., Lastuhin A. V. Sposob profilaktiki i lecheniia posleoperatsionnogo bolevogo sindroma pri obshirnykh torakoabdominal'nykh operatsiiah v onkologii [Method for the prophylaxis and treatment of postoperative pain syndrome in extensive thoracoabdominal operations in Oncology]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and reanimatology]*, 2010, no. 3, pp. 29–33. (In Russian)
33. Lebedeva M. V., Kononova S. V. Ispol'zovanie transdermal'nykh narkoticheskikh analgetikov dlia kupirovaniia khronicheskogo bolevogo sindroma onkologicheskikh bol'nykh, nuzhdaiushchikhsia v palliativnoi pomoshchi [The use of the transdermal narcotic analgesics for the relief of chronic pain syndrome of cancer patients in need of palliative care]. *Innovatsionnaia nauka [Innovative science]*, 2015, no. 11, pp. 224–236. (In Russian)
34. Wick E. C., Grant M. C., Wu C. L. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.*, 2017, Jul 1, 152(7), pp. 691–697.
35. Volchkov V. A., Ignatov Yu. D. Klinicheskaiia farmakologiya posleoperatsionnogo obezbolivaniia [Clinical pharmacology of postoperative analgesia]. *Biomeditsina [Biomedicine]*, 2006, no. 1 (3), pp. 30–32. (In Russian)
36. Track N. A., Bunyatyan A. A., Zaiceva N. Yu. Tramadol gidrokhlorid dlia lecheniia posleoperatsionnoi drozhi [Tramadol hydrochloride for treatment of postoperative shivering]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and reanimatology]*, 2004, no. 5, pp. 88–90. (In Russian)
37. Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A. L. Effect of postoperative analgesia on acute and persistent postherniotomy pain: a randomized study. *J. Clin. Anesth.*, 2015, Dec. 27(8), pp. 658–664.

38. Osipova N. A., Abuzarova G. R., Khoronenko V. E. Novye vozmozhnosti lecheniia bolevykh sindromov. Kombinirovannyi anal'getik zaldiar [New possibilities of treatment of pain syndromes. Combined analgesic zaldiar]. *Ross. the J. of Pain*, 2006, no. 34 (5), pp. 58–63. (In Russian)
39. Gelfand B. R., Kiriyenko P. A., Levanovich D. A., Borzenko A. G. Sravnitel'naiia otsenka effektivnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primeniaemykh dlia posleoperatsionnogo obezbolivaniia [Comparative evaluation of the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used for postoperative analgesia]. *Vestn. intensiv. ter. [Vestn. intensive. Ter.]*, 2002, no. 4, pp. 83–88. (In Russian)
40. Forrest J., Kamu F., Greer I. A. Ketorolack, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Brit. J. Anaesth.*, 2002, Feb. 88(2), pp. 227–233.
41. Schug S. A., Parsons B., Li C. The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data. *J. Pain Res.*, 2017, Oct 10, pp. 2451–2459.
42. Dugiev M. Z., Sviridov S. V., Sleptsov N. I. et al. Kontroliruemaiia anal'geziia v rannem posleoperatsionnom periode u patsientok ginekologicheskogo profil'ia [Controlled analgesia in the early postoperative period in patients of gynaecological]. *Novosti khirurgii [News Surgery]*, 2012, no. 20 (3), pp. 94–99. (In Russian)
43. Petrov V. V., Osipova N. A., Beresnev V. A. et al. Lornoksikam (ksefokam) kak sredstvo profilaktiki i lecheniia posleoperatsionnogo bolevogo sindroma sredi drugikh NPVP [Lornoxicam (xefocam) as a means of prevention and treatment of postoperative pain among other NPVP]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiol. and reanimatol.]*, 2005, no. 5, pp. 39–43. (In Russian)
44. Yücel A., Yazıcı A., Müderris T. et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111731> Comparison of lornoxicam and low-dose tramadol for management of post-thyroidectomy pain. *Agri*, 2016, Oct. 28(4), pp. 183–189.
45. Burov N. E. Primenenie NPVS v anesteziologii i reanimatologii [The use of NPVS in anesthesiology and critical care medicine]. *RMJ*, 2007, no. 29, pp. 220–226. (In Russian)
46. Avksent'eva M. V. Prichudlivaia sud'ba anal'gina [Bizarre fate of analgin]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor [Medical technology. Evaluation and selection]*, 2010, no. 1, pp. 68–72. (In Russian)
47. Jasięcka A., Maślanka T., Jaroszewski J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol. J. Vet. Sci.*, 2014, no. 17 (1), pp. 207–214.
48. Fielier M., Eich C., Becke K. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015, Dec. 32(12), pp. 839–843.
49. Pogodin S. Yu., Subbotin V. V., Sitnikov A. V. Sravnenie anal'geticheskogo deistviia metamizola natriia, parasetamola i ketorolaka posle malotraumatichnykh operativnykh vmeshatel'stv [Comparison of analgesic action of Metamizole sodium, paracetamol and Ketorolac after less traumatic surgical interventions]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [J. of Anesthesiol. and Resuscitation]*, 2009, no. 6 (6), pp. 12–15. (In Russian)
50. Barden J., Edwards J., Moore A., McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain (Cochrane Review). *The Cochrane Library. Chichester: John Wiley & Sons*, 2004, issue 3, Art. No: CD004088.
51. Blieden M., Paramore L. C., Shah D. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2014, May 7(3), pp. 341–348.
52. Ohkura Y., Haruta S., Shindoh J. et al. Effectiveness of postoperative intravenous acetaminophen (Acelio) after gastrectomy: A propensity score-matched analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, Nov. 95(44), p. 5352.
53. Blieden M., Paramore L. C., Shah D. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2014, May 7(3), pp. 341–348.
54. Evans M., Lysakowski C., Tramer M. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br. J. Anaesth.*, 2008, vol. 101, pp. 610–617.
55. Khoronenko, V. E., Petrova V. V., Stenina I. I. Neopioidnyi anal'getik tsentral'nogo deistviia nefopam v kompleksnom posleoperatsionnom obezbolivaniu onkokhirurgicheskikh vmeshatel'stv [Non-opioid analgesic Central action of nefopam in postoperative analgesia of complex interventions about oncology]. *Onkologiya [Oncology]*, 2014, no. 3, pp. 18–21. (In Russian)
56. Volkov A. A., Izmozherova N. V., Popov A. A. Otsenka effektivnosti nefopama dlia posleoperatsionnogo obezbolivaniia [Evaluation of the effectiveness of the drug nefopam for postoperative analgesia]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn. [Universum: Medicine and pharmacology: electron. scientific. Sib.]*, 2014, no. 7 (8). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/144>. (In Russian)

57. Riethmüller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad. Med. J.*, 1987, no. 63, Suppl 3, pp.61–65.
58. Makogonchuk, A. V. Efektivnost' i bezopasnost' flupirtina v lechenii bolevoogo sindroma v posleoperatsionnom periode [Effectiveness and safety flupirtine in the treatment of pain syndrome in postoperative period]. *Travma [Trauma]*, 2013, no. 14 (3), pp.31–36. (In Russian)
59. Naser S. M., Sarkar N., Biswas A. et al. Efficacy and safety of flupirtine maleate and tramadol hydrochloride in postoperative pain management-a prospective randomised double blinded study. *J. Indian Med. Assoc.*, 2012, Mar. 110(3), pp. 158–60.
60. Chinnaiyan S., Sarala N., Arun H. S. A comparative study of efficacy and safety of flupirtine versus piroxicam in postoperative pain in patients undergoing lower limb surgery. *J. Pain Res.*, 2017, Oct. 16, no. 10, pp.2471–2477.
61. Dirks J., Fredensborg B., Christensen D. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*, 2002, vol. 97, pp. 560–564.
62. Eidy M., Fazel M. R., Abdolrahimzadeh H. Effects of pregabalin and gabapentin on postoperative pain and opioid consumption after laparoscopic cholecystectomy. *Korean J. Anesthesiol.*, 2017, vol. 70, no. 4, pp. 434–438.
63. Ajori L., Nazari L., Mazloomfard M. M. et al. Effects of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: a double blind randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, vol. 285, pp.677–682.
64. Clivatti J., Sakata R., Issy A. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 2009, no. 59, pp. 87–89.
65. David M. H., Stanley S. C., Michael G. I. Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories. A Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore), 2015, no. 94 (46), pp.320–326.
66. Imai Y., Imai K., Kimura T., Horiguchi T., Goyagi T., Saito H., Sato Y., Motoyama S., Nishikawa T., Minamiya Y. Evaluation of postoperative pregabalin for attenuation of postoperative shoulder pain after thoracotomy in patients with lung cancer, a preliminary result. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2014, no. 29, pp. 186–194.
67. Khalikova E. J. Neiropaticheskaia bol' kak komponent ostroi i khronicheskoi postoperatsionnoi i posttravmaticheskoi boli: ot diagnostiki k ratsional'noi farmakoterapii [Neuropathic pain as a component of acute and chronic postoperative and posttraumatic pain: from diagnosis to management of pharmacotherapy]. *RMJ*, 2014, no. 2, pp. 38–44. (In Russian)
68. Block B., Liu S., Rowlingson A. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, vol. 290, pp. 2455–2463.
69. Werawatganon T., Charuluxanum S. Patient-controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2004, issue 3, Art. No: CD004088.
70. Chou R., Gordon D. B., de Leon-Casasola O. A. et al. 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, vol. 17, no. 2, pp. 131–157.
71. Andraea M. H., Andraea D. A. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.*, 2013, vol. 5, pp. 711–720.
72. Bouman E. A., Theunissen M., Bons S. A. et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Pract.*, 2014, no. 4 (2), pp. 76–84.
73. Volchkov V. A., Kovalev S. V., Moiseenko K. A., Larin D. G., Boyarkin A. A. Prodlennaia epidural'naiia analgeziia u patsientov srednei i starshei voznrastnykh grupp posle onkologicheskikh operatsii na brisushnoi polosti [Continuous epidural analgesia in patients of middle and older age groups after oncological abdominal surgery]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, Ser. 11. 2015, vol. 1, pp. 84–90. (In Russian)
74. Niemi G., Breivik H. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1998, vol. 8, pp. 897–909.
75. Gorobets E. S. Instruksiiia po primeneniui metoda prodlennoi posleoperatsionnoi epidural'noi analgezii v khirurgicheskikh otdeleniakh NIIKO [Instructions for application of the method of prolonged postoperative epidural analgesia in surgical wards NIIKO]. *Reg. Anesthesia and Pain Manag.*, 2012, vol. VI, no. 2, pp.67–71. (In Russian)

76. Gorobets E. S., Garyaev R. V., Shin A. R. Odnorazovye infuzionnye pompy sdelali real'nym shirokoe primeneniye posleoperatsionnoi epidural'noi analgezii (piatiletnii opyt) [Disposable infusion pump made a real broad use of postoperative epidural analgesia (five years)]. *Reg. Anesthesia and Treatment of Acute Pain*, 2011, vol. 5, no. 5, pp. 1–20. (In Russian)

Received: January 17, 2018.

Accepted: June 5, 2018.

Author's information:

Vladimir A. Volchkov — MD, Professor; volchkovva@mail.ru

Sergei V. Kovalev — PhD, Associate Professor; doctor-s2@yandex.ru

Andrey N. Kubynin — PhD, Associate Professor; akub0310@yandex.ru