

Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор)

А. М. Овечкин

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

Postoperative analgesia in obstetrics and gynecology: foreign guidelines and our reality

A. M. Ovechkin

SBEI "Sechenov First Moscow State Medical University", 119991, Moscow

В предлагаемом обзоре всесторонне рассмотрена проблема боли и обезболивания после акушерских и гинекологических вмешательств. Даны рекомендации по решению этой проблемы применительно к реалиям и практике клиник Российской Федерации и изложены перспективы разработки новых схем обезболивания. *Ключевые слова:* обезболивание в акушерстве и гинекологии, хронический послеоперационный болевой синдром, регионарная анальгезия, мультимодальная анальгезия.

The paper presents complete overview of the problem of pain and analgesia after obstetric and gynecologic surgery. The proposed guidelines for solving this problem are adapted to reality and practice of clinics of Russian Federation. The article includes also the questions for prospective development of new analgesic schemes. *Key words:* analgesia in obstetrics and gynecology, chronic postoperative pain, regional analgesia, multimodal analgesia.

Проблема боли и обезболивания после акушерских и гинекологических вмешательств до недавнего времени не казалась нам актуальной. По международной классификации все операции данного профиля относятся к категории среднетравматичных (открытая гистерэктомия, кесарево сечение) или низкотравматичных (эндоскопические гинекологические операции) вмешательств. Традиционно считается, что послеоперационное обезболивание в этих ситуациях не представляет особо сложной задачи.

Наше мнение кардинальным образом изменилось после публикации в журнале *Anesthesiology* результатов проспективного когортного исследования «Интенсивность боли в первые сутки после операции», включившего 50523 пациента 105 клиник Германии [1]. В данной работе, характеризующейся беспрецедентной масштабностью исследования, впервые был составлен рейтинг самых «болезненных» из 179 различных хирургических вмешательств. Забегая вперед, хочется сказать, что самая высокая интенсивность боли в 1-е постоперационные сутки была отмечена после операций, традиционно относившихся к разряду низкотравматичных (аппендэктомия, геморроидэктомия, лапароскопическая холецистэктомия). Но обо всем по порядку.

Прежде всего наше внимание привлекла диаграмма, представляющая сравнительную оценку интенсивности боли после различных типов

хирургических вмешательств (рис. 1). Согласно результатам, полученным авторами, максимальные оценки интенсивности боли как при активизации пациенток, так и в среднем за 1-е сут наблюдения парадоксальным образом были отмечены после акушерских операций.

Интересные данные представлял и рейтинг операций по интенсивности послеоперационной боли, выборочные данные которого представлены в таблице 1. Следует напомнить, что по рекомендациям ВОЗ и Международной ассоциации по изучению боли (IASP) допустимой считается послеоперационная боль интенсивностью до 3 баллов в покое и до 4 баллов при активизации.

Данные, представленные в таблице 1, содержат немало информации для размышления. Обратите внимание, средняя интенсивность боли после миомэктомии, кесарева сечения, открытой гистерэктомии существенно превышала аналогичный показатель при панкреатодуоденальной резекции, гемигепатэктомии, гастрэктомии, считающихся эталонными высокотравматичными вмешательствами.

В чем причина? Есть мнение, что пациентам, перенесшим операции низкой травматичности, просто уделяют недостаточно внимания, в том числе и в плане послеоперационного обезболивания. Так ли это и насколько клинически значима проблема послеоперационной боли в акушерстве

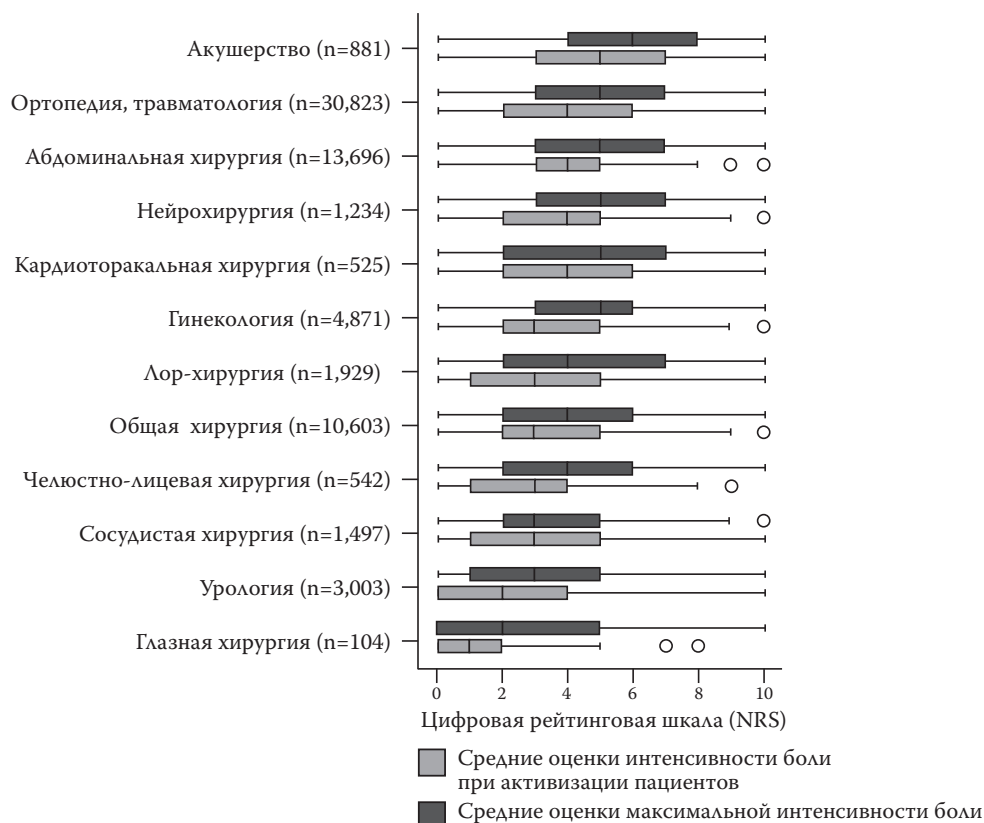


Рис. 1. Сравнительная оценка интенсивности боли в 1-е сут после хирургических вмешательств различных типов (оценка по цифровой рейтинговой шкале) [1]

Таблица 1. Градация некоторых хирургических вмешательств (в порядке убывания) по степени интенсивности послеоперационной боли [1]

№	Хирургическое вмешательство	Средняя оценка интенсивности послеоперационной боли по 10-балльной цифровой шкале
1	Резекция пяточной кости	6,68
3	Задний спондилодез (3 и более сегментов)	6,55
4	Миомэктомия открытая	6,47
9	Кесарево сечение	6,14
19	Аппендэктомия	5,95
27	Гистерэктомия субтотальная открытая	5,79
53	Тотальное эндопротезирование коленного сустава	5,30
57	Операция по поводу внематочной беременности лапароскопическая	5,21
62	Панкреатодуоденальная резекция	5,16
75	Гистерэктомия вагинальная	4,91
82	Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	4,86
102	Гемигепатэктомия	4,61
107	Нефрэктомия открытая	4,54
120	Гастрэктомия тотальная или субтотальная	4,45
121	Гистерэктомия субтотальная лапароскопическая	4,44
146	Мастэктомия (в т. ч. с подмышечной лимфодиссекцией)	3,81
163	Радикальная простатэктомия открытая	3,14
168	Каротидная эндартэктомия	2,86
176	Трансуретральная резекция простаты	2,36

и гинекологии? Мы попытались проанализировать данные специальной литературы последних лет, посвященной данному вопросу.

Проблема послеоперационного обезболивания в гинекологии

Наибольшее внимание в литературе уделяется вопросам послеоперационного обезбоживания пациенток, перенесших гистерэктомию. Гистерэктомия – одно из самых часто выполняемых хирургических вмешательств. В частности, в год осуществляется 1,8 таких операций на 1000 жительниц Дании, 4,1:1000 в Финляндии, 5,6:1000 в США [2]. Кстати, в США гистерэктомия вообще считается самым частым хирургическим вмешательством: ежегодно выполняется более 500000 таких операций [3].

Гистерэктомия является идеальной моделью для изучения послеоперационной боли, поскольку производится из различных доступов, характеризующихся разной степенью травматичности. Например, структура гистерэктомий в Дании может быть представлена следующим образом: тотальная абдоминальная гистерэктомия – 51%, субтотальная абдоминальная – 13%, вагинальная гистерэктомия – 31% и лапароскопическая гистерэктомия – 5% [2]. Примерно такова структура этих операций и в других странах [4, 5].

Несмотря на то что все большее количество вмешательств выполняется с применением малоинвазивных методик, проблема послеоперационной боли остается весьма актуальной. Для купирования болевого синдрома после гистерэктомии чаще всего используется контролируемая пациенткой внутривенная анальгезия (КПВА) с применением опиоидных анальгетиков. Однако исследования последних лет все больше пропагандируют концепцию мультимодальной анальгезии с применением как опиоидов, так и разнообразных

неопиоидных анальгетиков, в частности, НПВС [6, 7], различных вариантов регионарных блокад [8, 9], антагонистов NMDA-рецепторов [10, 14], магнезии [11, 12] и габапентина [13, 14].

Хронический болевой синдром после гистерэктомии

Проблема хронической послеоперационной боли (ХПБ) в хирургии обсуждается с начала 90-х гг. прошлого века. Напомним, что ее критерием является боль, развившаяся после операции, существующая не менее 2–3 мес, при условии исключения прочих причин (ишемия, воспаление и т. п.). Средняя частота ХПБ оценивается в 5–60% [15, 16]. Факторами риска являются наличие боли до операции, молодой возраст, женский пол, травматичный хирургический доступ (с повреждением значительного количества нервных волокон), неадекватная анестезия во время операции, неадекватное обезбоживание в раннем послеоперационном периоде.

Чаще всего ХПБ развивается после ампутации конечностей (33–75%), холецистэктомии (5–42%), торакотомии (44–57%), пахового грыжесечения (6–10%). Возможность развития ХПБ после гистерэктомии до недавнего времени в «болевого литературе» даже не упоминалась. В то же время данные ряда исследований (табл. 2) говорят, что такая вероятность достаточно высока и колеблется от 4,7 до 32%.

Регионарная анестезия/анальгезия

С точки зрения патофизиологии боли, прерывание ноцицептивного входа из операционной раны как во время операции, так и после нее является обязательным условием адекватности послеоперационного обезбоживания. Рассмотрим возможности применения различных вариантов

Таблица 2. Частота хронического болевого синдрома после гистерэктомии

Автор	n	Этапы наблюдения, мес	Наличие боли до операции, %	Частота ХПБС, %
Stovall et al., 1990 [17]	99	12–64	100	22,2
Carlson et al., 1994 [18]	418	6–12	85	13
Hillis et al., 1995 [19]	308	12	100	26,2
Tay et al., 1998 [20]	98	12	100	16,3
Meltomaa et al., 1999 [21]	687	12	Нет данных	14,8
Thakar et al., 2002 [22]	279	12	Нет данных	4,7
Gimbel et al., 2003 [23]	319	12	76,8	22,8
Hartmann et al., 2004 [24]	1299	12–24	59,6	6,7
Brandsborg et al., 2008 [16]	1135	12	61,9	31,9

регионарной анестезии/анальгезии с позиций как профилактики, так и лечения послеоперационной боли.

Предоперационная инфильтрация раны растворами местных анестетиков

Исследования эффективности данной методики дают достаточно противоречивые результаты. В одном из них [25] предоперационная инфильтрация брюшной стенки 1%-м лидокаином достоверно снижала интенсивность боли в первые 8 ч после операции ($p=0,031$). Однако в других исследованиях эти наблюдения не подтвердились [26, 27]. Вероятно, данная методика не может быть рекомендована в качестве рутинного метода профилактики послеоперационного болевого синдрома в гинекологии.

Очевидно, более перспективным вариантом профилактики боли является блокада поперечного пространства живота (ТАР-блок). В частности, выполнение ТАР-блока 0,25% раствором бупивакаина (по 20 мл с каждой стороны) достоверно снижало интенсивность послеоперационного болевого синдрома [9].

Послеоперационное применение местных анестетиков

В нескольких исследованиях показано достоверное снижение интенсивности послеоперационной боли за счет инфузии МА (болюсной или КПА) через катетер, установленный вдоль операционной раны над фасцией [28, 29]. Только в одном исследовании не было выявлено достоверного влияния данной методики на послеоперационную боль [30]. В связи с этим, можно рекомендовать инфузию МА через катетер, установленный в ране над фасцией, в течение 24 ч раннего послеоперационного периода.

Эпидуральная анальгезия как метод профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома в гинекологии

Эпидуральную анальгезию (ЭА), как и локальное применение местных анестетиков, необходимо рассматривать как с позиций профилактики (предупреждения), так и с точки зрения эффективности купирования болевого синдрома.

Эффективность превентивной ЭА требует полной блокады ноцицептивных стимулов как с брюшины, так и с органов брюшной полости. Органы брюшной полости и брюшина иннервируются различными сегментарными и гетеросегментарными нервами:

1) сегментарными (T_{5-11}) спинальными нервами (чревными нервами) через солнечное сплетение или сегментарными (T_9-L_2) спинальными нервами

(поясничные чревные нервы) через верхние и нижние мезентериальные ганглии;

2) гетеросегментарными спинальными (C_{3-4}) нервами (диафрагмальный нерв);

3) гетеросегментарными черепными нервами (блуждающий нерв);

4) сегментарными сакральными (S_{2-4}) нервами (сакральные парасимпатические нервы).

Очевидно, превентивная регионарная блокада эффективна при операциях на нижних конечностях, которые имеют только сегментарную иннервацию. Следовательно, все ноцицептивные стимулы из зоны поврежденных тканей могут быть блокированы посредством ЭА. Некоторые авторы считают, что гетеросегментарная иннервация органов малого таза не позволяет в полной мере достичь превентивного эффекта ЭА, в частности, при абдоминальной гистерэктомии [3]. Правда, возникает вопрос: какие именно показатели считать критерием превентивного эффекта? Традиционно оценивают интенсивность болевого синдрома в группе превентивной анальгезии и группе сравнения. Но, как нам кажется, превентивный эффект анестезии и анальгезии следует рассматривать шире. В настоящее время в онкологической хирургии вообще и онкогинекологии в частности большое внимание уделяется периоперационному сохранению исходного иммунного статуса. Показано, что иммуносупрессия, вызываемая самим хирургическим вмешательством (прежде всего стресс-гормонами), а также назначением ряда препаратов в периоперационном периоде, способствует метастазированию злокачественных опухолей [31].

В связи с этим, вызывает интерес работа Hong J.-Y. и Kyung T. [32], в которой показано, что превентивная ЭА (блок развился до начала операции) предотвращает значимый рост уровня основного воспалительного цитокина ИЛ-6 у пациенток, перенесших радикальную гистерэктомию по поводу рака шейки матки, в сравнении с пациентками, у которых эпидуральный катетер был установлен до операции, но местный анестетик и опиоидный анальгетик вводились после завершения ее основного этапа (рис. 2). Параллельно наблюдали позитивную динамику в отношении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-2, способствующего сохранению иммунного статуса. Сразу после завершения операции уровень ИЛ-2 снижался в обеих группах, но на фоне продленной ЭА он практически возвращался к исходному уровню в течение 72 ч, в то время как в группе сравнения сохранялась выраженная иммуносупрессия.

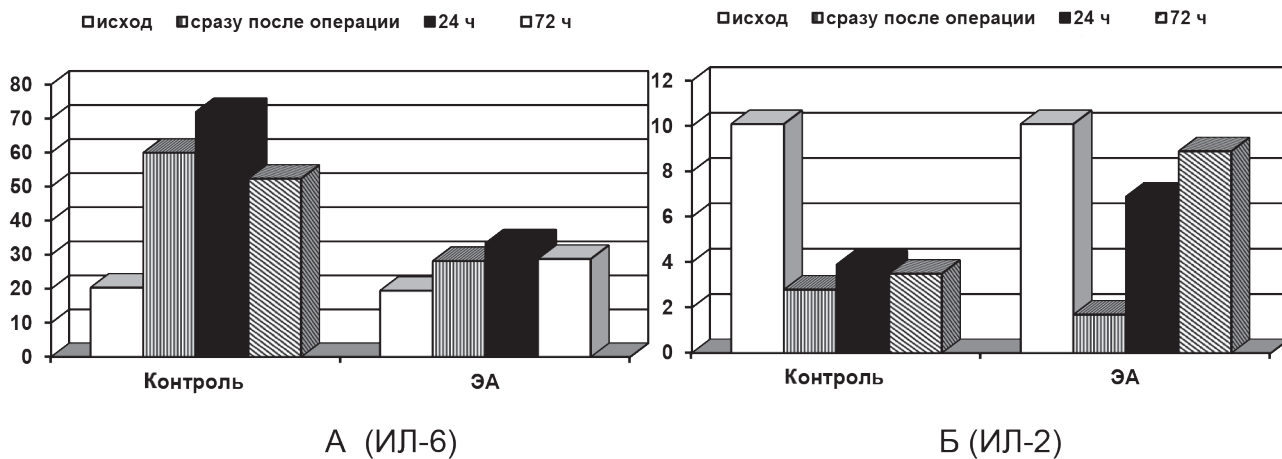


Рис. 2. Динамика уровня в плазме ИЛ-6 и ИЛ-2 (пг/мл) в послеоперационном периоде у пациенток, перенесших радикальную гистерэктомию по поводу рака шейки матки [32]

В целом послеоперационная продленная ЭА, особенно в модификации контролируемой пациенткой ЭА (бупивакаин 0,125% или ропивакаин 0,2% ± фентанил 1–2 мкг/мл) характеризуется высоким качеством обезболивания с минимумом побочных эффектов и высоко оценивается пациентками [3].

Системная неопиоидная анальгезия

К препаратам, характеризующимся системным анальгетическим эффектом, относят НПВС, парацетамол, габапентин, сульфат магния. В большинстве исследований оценивается как превентивный (в принципе, он играет главенствующую роль), так и анальгетический эффект.

НПВС

Препараты данной группы обычно рассматриваются в качестве традиционных средств предупреждающей анальгезии. В одном из исследований неселективный НПВС лорноксикам (8 мг *per os* за 1 ч до операции) усиливал послеоперационный анальгетический эффект трамадола, снижал его суточную дозу ($p < 0,001$) и позволял сократить сроки пребывания пациенток в клинике [7]. Известны результаты работы, сравнивавшей эффективность внутримышечного введения 8 мг лорноксикама и 100 мг кетопрофена за 1 ч до начала операции [33]. В обеих группах было отмечено снижение послеоперационной потребности в опиоидных анальгетиках (в сравнении с плацебо), при этом превентивный эффект лорноксикама был выражен в большей степени.

Следует отметить, что в большинстве исследований не было отмечено негативного влияния ингибиторов ЦОГ на объем кровопотери в интра- и раннем послеоперационном периоде. Диссонансом выглядят результаты работы

Gabbott D. и соавт. [34], согласно которым предоперационное введение кеторолака было сопряжено с большим объемом кровопотери в сравнении с послеоперационным.

Парацетамол

Другим препаратом, обладающим эффектом предупреждающей анальгезии, является парацетамол. Напомним, что в отличие от НПВС, парацетамол – анальгетик центрального действия, угнетающий активность ЦОГ-2 (и, вероятно, гипотетической ЦОГ-3) не в периферических тканях, а в ЦНС, подавляя, таким образом, синтез простагландина E_2 и его концентрацию в спинномозговой жидкости. К другим предполагаемым механизмам действия парацетамола относят активацию нисходящих тормозных серотонинергических и бульбо-спинальных путей, и, отчасти, влияние на каннабиоидную систему.

В одном из исследований была показана способность превентивного введения парацетамола (2 г внутривенно до кожного разреза) снижать послеоперационную потребность в опиоидах на 30% с соответствующим снижением частоты ПОТР ($p < 0,051$) у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию [35].

Габапентин

Габапентин, аналог гамма-аминомасляной кислоты, исходно применявшийся в качестве антиконвульсанта II поколения, в настоящее время рассматривается как анальгетик широкого спектра действия [36]. Габапентин оказывает воздействие на механизмы центральной сенситизации, снижая площадь зоны вторичной гиперальгезии и, таким образом, интенсивность послеоперационной боли.

В настоящее время доступны данные 3 рандомизированных исследований, показавших, что превентивное назначение габапентина снижает

интенсивность болевого синдрома и потребность в морфине (приблизительно на 32%) после абдоминальной гистерэктомии [13, 14, 37]. Во всех случаях габапентин назначался до операции (за 1 ч и более) в дозах от 600 до 1200 мг, в большинстве исследований пациентки получали препарат и в послеоперационном периоде.

Сульфат магния

Инфузия сульфата магния во время операции предположительно позволяет снизить выраженность центральной сенситизации за счет ограничения ноцицептивной стимуляции с периферии. Известен ряд исследований, оценивавших влияние внутривенной инфузии магния на интенсивность послеоперационной боли в гинекологии [12, 38, 39, 40]. Наиболее целесообразным признано использование магния с целью потенцирования опиоидной анальгезии и воздействия на нейропатический компонент послеоперационной боли. Наилучшие результаты получены при назначении нагрузочного болюса сульфата магния 40 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 10 мг/кг/ч на протяжении операции (можно пролонгировать и на ранний послеоперационный период).

Наиболее перспективным с точки зрения эффективности профилактики и лечения боли в гинекологии представляется сочетанное использование препаратов с различными механизмами действия. В частности, получены хорошие результаты при комбинированном назначении габапентина с НПВС до и после хирургического вмешательства [41, 42].

Опиоидные анальгетики

Как известно, внутривенное введение фентанила во время операции способствует формированию послеоперационной гипералгезии (дозозависимый эффект) с ростом толерантности к опиоидам и повышению потребности в них [43]. В то же время параллельное (интраоперационное) назначение лорноксикама и кетамина нивелирует данный эффект фентанила, т. е. возвращает потребность в опиоидных анальгетиках к исходному уровню. Назначение кетамина в моновиде

(предоперационный болюс 0,3 мг/кг + последующая инфузия во время операции 0,05 мг/кг/ч) позволяет достоверно снизить интраоперационную потребность в морфине и повысить удовлетворенность пациенток качеством обезболивания после гистерэктомии [14].

В послеоперационном периоде опиоидная анальгезия проводится исключительно в режиме КПВА. Основным препаратом является морфин, болюсная доза которого обычно составляет 2 мг, локаут-интервал 10–20 мин (табл. 3). КПВА может проводиться как исключительно в болюсном режиме, так и с применением медленной фоновой инфузии анальгетика. Большинство исследований не подтверждает преимуществ фоновой инфузии [44].

Есть данные о возникновении судорог на фоне КПВА меперидином, что ограничивает возможность использования данного препарата [45]. Следует избегать КПВА морфином у пациентов с почечной недостаточностью вследствие повышенного риска кумуляции его активного метаболита – морфин-6-глюкуронида.

Ряд работ посвящен исследованию эффективности сочетания КПВА морфином с другими препаратами. Отметим наиболее интересные из них. Неожиданные, на наш взгляд, результаты были получены в исследовании Kosabas S. и соавт. [46], согласно которым добавление слабого анальгетика трамадола к КПВА морфином при абдоминальной гистерэктомии существенно снижало потребность в морфине и повышало качество обезболивания. Комбинация КПВА с дексмететомидином характеризовалась целым рядом преимуществ: достоверно меньшим потреблением морфина в первые 24 ч после операции (на 29%), существенным снижением интенсивности боли, снижением частоты тошноты и рвоты, в сравнении с группой «чистой» КПВА [47]. В то же время в группе с дексмететомидином отмечались относительная брадикардия и снижение среднего артериального давления.

В таблице 4 представлены суммарные рекомендации вариантов периоперационного обезболивания при гистерэктомии, наиболее часто встречающихся в зарубежной литературе.

Таблица 3. Характеристика опиоидных анальгетиков, применяемых для КПВА

Препарат	Относительная мощность	Болюсная доза, мг	Локаут-интервал, мин	Скорость непрерывной фоновой инфузии, мг/ч
Морфин	1	0,1–3	10–20	0,2–0,1
Фентанил	50	0,015–0,5	3–10	0,02–0,1
Меперидин*	0,1	5–15	8–15	–

* Меперидин по своим свойствам близок тримеперидину, известному нам как промедол.

Таблица 4. Суммарные рекомендации вариантов периоперационного обезбоживания при абдоминальной гистерэктомии (на основе анализа литературы)

Этап	Препараты и методики
До операции	Парацетамол 1 г в/в за 30 мин до операции Габапентин 300–1200 мг <i>per os</i> за 1 ч до операции
Во время операции	Общая анестезия ТАР-блок под контролем УЗ, ропивакаин 0,2% по 20 мл с каждой стороны Эпидуральный катетер разместить над фасцией вдоль линии разреза, соединить с КПА-помпой, ропивакаин 0,2%, нагрузочный болюс 10 мл, далее болюсы по 5 мл, интервал 10 мин, продолжать в течение 12–24 ч
После операции	КПВА морфином, нагрузочный болюс 5 мг, далее болюсы по 2 мг, интервал 10 мин Пролонгированный ТАР-блок, инфузия 0,2% ропивакаина через эластомерную помпу Продолжить парацетамол по 1 г каждые 6 ч Продолжить габапентин (до 2400 мг/сут) в течение 7 сут Кеторолак 15–30 мг в/в каждые 6 ч в течение 24–48 ч

К сожалению, далеко не все из представленных рекомендаций могут быть использованы в отечественной практике. В частности, существующие в нашей стране законодательные ограничения использования опиоидных анальгетиков в большинстве клиник не позволяют применять метод контролируемой пациентом внутривенной опиоидной анальгезии. Выполнение ТАП-блока с установкой катетеров для послеоперационного обезбоживания требует ультразвуковой локации, но необходимая аппаратура отсутствует в большинстве клиник.

Проблема обезбоживания после операции кесарева сечения

На протяжении 2 последних десятилетий наблюдается драматический рост количества операций кесарева сечения [48]. В частности, кесарево сечение – одно из наиболее распространенных хирургических вмешательств в Австралии. Так, в 2009 г. было выполнено 92087 таких операций [49].

Болевой синдром после операции кесарева сечения имеет 2 компонента. Соматический компонент формируется за счет активации ноцицепторов брюшной стенки. Ноцицептивные стимулы проводятся по передним ветвям спинальных сегментарных нервов ($T_{10}-L_1$), расположенных в толще брюшной стенки латерально, между слоями поперечной и внутренней косой мышцы. Висцеральный компонент обусловлен активацией ноцицепторов матки, ноцицептивные стимулы проводятся по афферентным нервным волокнам через нижнее подчревное сплетение и достигают спинного мозга в составе спинальных нервов $T_{10}-L_1$.

Хронический болевой синдром после кесарева сечения

Первое исследование, осветившее проблему формирования хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС) после кесарева сечения, было опубликовано в 2003 г., частота ХПБС при этом была оценена в 5,9% [50]. Позднее перекрестный анализ [51] выявил, что риск возникновения хронической боли у женщин, родоразрешенных посредством кесарева сечения, достоверно выше, чем при естественных родах (18 и 10% соответственно). В исследовании Eisenach J. и соавт. [52] частота боли в течение 8 нед после 391-й операции кесарева сечения оценивалась в 9,8%. По данным других авторов частота ХПБС через 2 мес после операции составляла 14,6%, а через 12 мес снизилась до 4,2% [49]. В этом же исследовании в раннем послеоперационном периоде боль средней и высокой интенсивности была отмечена у 202 пациенток (47,4%).

Все авторы отмечают, что наличие болевого синдрома существенно снижает качество жизни женщин в непростой для них период жизни после рождения ребенка.

Факторы риска формирования ХПБС после кесарева сечения включают: неадекватное обезбоживание в раннем послеоперационном периоде [52, 53], выбор неоптимального метода анестезии во время операции [50], особенности течения предыдущих родов.

В связи с прогрессивным увеличением количества операций кесарева сечения, рост частоты ХПБС грозит стать серьезной медицинской проблемой.

Боль в плече после операции кесарева сечения

Достаточно часто после операций кесарева сечения пациентки предъявляют жалобы на боль в плече. Боль описывается как глубокая, острая, иррадиирующая, обычно болевые ощущения исчезают в течение 2–3 сут (в общей хирургии подобная симптоматика периодически наблюдается у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию). Боль может локализоваться как в плече, так и в поддиафрагмальной области. Причиной возникновения болевых ощущений считают скопление воздуха (иногда сгустков крови) под диафрагмой.

Как ни странно, в специальной литературе крайне мало информации об этом болевом синдроме. Интерес представляет рандомизированное исследование, включившее 200 женщин, 50% которых были оперированы в условиях общей, 50% в условиях спинальной анестезии [54]. В целом жалобы на боль в плече после операции предъявили 39,5% пациенток. Достоверно чаще подобные болевые ощущения возникали у женщин, оперированных под общей анестезией (40%), в сравнении с оперированными в условиях СА (19%). Чаще болевые ощущения локализовались в правом плече (37 женщин обеих групп), чем в левом (всего 9 женщин), в 13 случаях боль отмечалась в обоих плечах.

Выбор метода анестезии оказывал влияние и на интенсивность боли. Так, среди оперированных под общей анестезией боль высокой и средней интенсивности отмечали 5 и 19 женщин соответственно. После СА аналогичные показатели составляли 1 и 1, в остальных 17 случаях боль оценивалась как слабая.

Обезболивание после операций кесарева сечения

Регионарная анестезия

Инфильтрация раны и регионарные блокады

Основным источником послеоперационной боли при операциях кесарева сечения является повреждение передней брюшной стенки. Ноцицептивная стимуляция из операционной раны может быть блокирована различными вариантами регионарной анестезии/анальгезии: блокадой подвздошно-паховых и подвздошно-подчревных нервов, инстилляцией МА в рану, блокадой поперечного пространства живота (ТАР-блок).

Блокады подвздошно-паховых и подвздошно-подчревных нервов не получили широкого применения, вероятно потому, что они характеризуются высокой частотой неудач, по некоторым данным до 50% [50].

Данные об эффективности инфузии МА через катетер, установленный в ране, весьма противоречивы. Так, Fredman В. и соавт. [55] выявили достоверное снижение интенсивности боли при активации пациенток, а также снижение потребности в опиоидных анальгетиках на фоне инфузии в рану 0,2% ропивакаина (10 мл/ч) при помощи эластомерной помпы. В аналогичном исследовании другие авторы не обнаружили анальгетического эффекта инфузии бупивакаина [56].

Эпидуральная анестезия

СА и ЭА являются методами выбора анестезии в большинстве акушерских клиник. В послеоперационном периоде методика контролируемой пациентом эпидуральной анестезии (КПЭА) имеет отчетливые преимущества перед методикой непрерывной эпидуральной инфузии МА [50]. Она обеспечивает хороший анальгетический эффект без широкого распространения сенсорного блока, позволяет снизить суммарную дозу МА. Кроме того, повышается удовлетворенность пациенток качеством обезболивания.

Нейроаксиальное введение опиоидов широко применяется как компонент анестезии во время операции, а также как основной метод анестезии после операций кесарева сечения. Морфин при этом является препаратом выбора вследствие длительности его эффекта и относительного низкого количества побочных эффектов. По мнению ряда авторов [57, 58], однократное эпидуральное введение болюсной дозы морфина (обычно 3 мг), как правило, обеспечивает анестезию длительностью от 12 до 24 ч. Эффект эпидурального введения 3 мг морфина соответствует эффекту интратекального введения 100 мкг того же препарата. Необходимо отметить, что в Российской Федерации не разрешено интратекальное введение опиоидных анальгетиков (см. инструкцию к препаратам).

Липофильные опиоиды (фентанил, суфентанил) характеризуются более быстрым развитием анальгетического эффекта, однако его длительность колеблется в пределах 1–4 ч. Оценке эффективности эпидуральной анестезии фентанилом (обычно в концентрации 2 мкг/мл) посвящено минимальное количество работ [50]. Снижение общей дозы фентанила достигается добавлением МА.

Боль в пояснице после родов отмечают до 44% женщин [59]. Проведенные проспективные исследования не выявили причинно-следственной связи между перенесенной ЭА и появлением боли в спине [60]. Различные неврологические осложнения, в т. ч. боль в спине, в 5 раз чаще развиваются собственнo после родов, чем после ЭА [61].

Системная неопиоидная анальгезия НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2

На протяжении последних 15 лет НПВС достаточно широко применяются для послеоперационного обезболивания в акушерстве. Вследствие наличия у них «потолочного» эффекта, назначения этих препаратов в чистом виде зачастую бывает недостаточно для адекватного обезболивания после операций на органах малого таза.

НПВС особенно эффективны в отношении висцерального компонента боли. Характеризуются выраженным опиоид-сберегающим эффектом (по разным авторам – от 20 до 50%) с соответствующим снижением частоты побочных эффектов [59]. Есть данные о том, что использование ректальных свечей с диклофенаком (100 мг 2 р/сут) позволяет снизить дозу морфина (КПВА) с 21,5 до 14 мг в первые 32 ч после операции [62].

Наибольшее количество публикаций посвящено оценке эффективности и частоты побочных эффектов кеторолака. Возможно, это связано с тем, что кеторолак является единственным НПВС для внутривенного введения, доступным в настоящее время в США. Анальгетический эффект кеторолака несколько отсрочен по времени, но длится дольше, чем эффект внутривенного введения опиоидных анальгетиков. В одном из исследований внутримышечное введение 30 мг кеторолака усиливало анальгетический эффект эпидуральной анальгезии низкой дозой морфина (2 мг) после операций кесарева сечения [63].

Продемонстрирован 30%-ый опиоид-сберегающий эффект кеторолака в суточной дозе 120 мг [64]. Однако в настоящее время Food and Drug Administration (FDA) внесла кеторолак в «черный список» из-за опасений его потенциального негативного влияния на плод и новорожденного.

По результатам большого проспективного исследования, включившего более 20000 пациентов, суммарный риск осложнений со стороны ЖКТ, а также повышенной кровоточивости послеоперационной раны на фоне применения кеторолака лишь несколько выше, чем при назначении опиоидных анальгетиков [59]. Риск достоверно повышается при использовании высоких доз препарата (>120 мг) и назначении > 5 дней.

Хорошо известно влияние НПВС на функции тромбоцитов, стенку ЖКТ, клубочковый аппарат почек. Даже при кратковременном применении (<5 дней) возможно развитие транзиторной нефропатии, характеризующейся повышением уровня креатинина, мочевины и калия в плазме, а также некоторым снижением диуреза. В связи с этим, НПВС относительно противопоказаны в послеоперационном периоде женщинам

с преэклампсией вследствие способности потенцировать гипертензию и ухудшать почечный кровоток [48]. Описаны случаи послеоперационной атонии матки, которые опять-таки связывают с назначением кеторолака [65]. Недостаточно данных, для того чтобы установить причинно-следственную связь, однако у женщин с риском геморрагических осложнений назначение НПВС должно быть ограничено до минимума.

Появление в клинике селективных ингибиторов ЦОГ-2, по идее, должно было снизить количество побочных эффектов, в частности, негативного влияния на ЖКТ и тромбоцитарное звено гемостаза. Однако подтверждающих данных практически нет. Исследование эффективности вальдекоксиба в послеоперационном периоде было остановлено вследствие выявленных побочных эффектов препарата [66]. Данные, которые успели получить, свидетельствовали о том, что влияние вальдекоксиба на время первого требования анальгетика после операции и суммарную дозу дополнительно вводимых опиоидов соответствовало эффекту плацебо. До сих пор нет данных о способности селективных ингибиторов ЦОГ-2 накапливаться в материнском молоке.

Парацетамол

Исследования послеоперационной эффективности применения парацетамола в акушерстве немногочисленны и противоречивы по своим результатам. В частности, Siddic S. и соавт. выявили достоверный опиоид-сберегающий эффект ректального применения диклофенака (100 мг), но не выявили такового при внутривенном назначении парацетамола (1 г), а также не обнаружили аддитивного действия при сочетанном применении указанных препаратов [67]. Другие авторы [68] установили, что комбинированное назначение парацетамола и диклофенака характеризуется большим морфин-сберегающим эффектом, чем применение парацетамола в чистом виде (33,8 и 54,5 мг соответственно). В любом случае, назначение парацетамола связано с минимальным риском осложнений и его можно рассматривать как рутинный препарат для обезболивания после операций кесарева сечения.

Трамадол

Синтетический опиоидный анальгетик аминоклогексаноловой группы характеризуется свойствами слабого агониста опиоидных рецепторов, а также воздействует на тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Опиоидный и неопиоидный механизмы действия трамадола обладают синергизмом.

Развитие анальгетического эффекта трамадола несколько замедлено в сравнении с препаратами группы НПВС, но в сравнительных исследованиях была продемонстрирована его большая эффективность в отношении купирования послеоперационной боли, кроме того, трамадол характеризуется лучшим (в сравнении с НПВС) профилем безопасности [69, 70]. Сочетанное назначение трамадола с НПВС позволяет снизить его эффективную дозу и, соответственно, уменьшить частоту побочных эффектов. Наиболее значимыми побочными эффектами являются тошнота и рвота. Вследствие отсутствия контролируемых исследований безопасности применения трамадола у беременных, по классификации FDA он относится к категории препаратов «С», т. е. не позволяющих исключить негативного влияния на состояние плода [59].

Анальгетики и грудное вскармливание

Весьма ограничено количество исследований, оценивающих безопасность применения тех или иных анальгетиков на фоне грудного вскармливания, в частности, их способность накапливаться в грудном молоке. Некоторые данные представлены в таблице 5, которые отражают безопасность ряда препаратов при их пероральном назначении и, в отдельных случаях (меперидин), парентеральном введении. Следует отметить, что в инструкциях по применению всех НПВС, доступных в Российской Федерации, в разделе «противопоказания» четко указано: **«применение при беременности и в период лактации противопоказано»**. Выводы делайте сами.

Полагают, что парентеральное, в т. ч. нейроаксиальное введение опиоидных анальгетиков, не оказывает никакого негативного влияния в отношении грудного вскармливания.

Согласно рекомендациям Американской академии педиатров от 2001 г. (<http://www.aap.org>), при назначении анальгетиков кормящим матерям необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- Прежде всего определить, действительно ли женщина нуждается в назначении анальгетиков. Выбор оптимального препарата и режима его назначения осуществляется совместно с педиатром (неонатологом).
- Необходимо выбрать абсолютно безопасный препарат (например, парацетамол предпочтительнее аспирина).
- Для минимизации попадания анальгетика в грудное молоко женщине следует принимать препарат сразу после очередного кормления.

Заключение

Таким образом, проблема послеоперационного обезболивания в акушерстве и гинекологии существует, и значимость ее не следует преуменьшать. Неадекватное обезболивание является фактором риска развития хронического послеоперационного болевого синдрома, что следует рассматривать как ятрогенную инвалидизирующую ситуацию. Не все рекомендации, представленные в зарубежных источниках, могут быть использованы в клиниках Российской Федерации.

Наиболее перспективным подходом для решения проблемы послеоперационного обезболивания в акушерстве и гинекологии сегодня представляется мультимодальная анальгезия. В связи с этим необходима разработка схем обезболивания, включающих оптимальные сочетания различных вариантов регионарной анальгезии, НПВС, сульфата магния, габапентина.

Таблица 5. Анальгетики и грудное вскармливание (по Leung A., 2004)

Препарат	Максимальная суточная доза	Соотношение концентрации молоко / плазма	Безопасность назначения при грудном вскармливании
Парацетамол	4 г per os	0,7–1,3	Безопасно
Ибупрофен	1 600 мг per os	<0,06	Безопасно
Индометацин	300 мг per os	–	Может повышать судорожную готовность новорожденных
Кеторолак	40 мг per os	0,015–0,035	Нет данных
Фентанил	400 мг per os	>1	Безопасно разовое назначение, нет данных о длительном применении
Морфин	40 мг per os	2,45	Безопасно. Возможна кумуляция в крови новорожденных при наличии у них почечной или печеночной недостаточности
Меперидин	25–50 мг в/в или в/м	0,68–6,13	Повторное назначение может вызвать депрессию новорожденных

Lumepamypa/References

1. *Gerbeshagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., Peelen L., Kalkman C., Meissner W.* Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013; 118: 934–944.
2. *Brandsborg B., Nikolajsen L., Hansen C.* Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a Nationwide Questionnaire and Database Study. *Anesthesiology*. 2007; 106: 1003–1012.
3. *Azari L., Santoso J., Osborne S.* Optimal pain management in total abdominal hysterectomy. *Obstet. Gynecol. Survey*. 2013; 68: 215–227.
4. *Vuorma S., Teperi J., Hurskainen R.* Hysterectomy trends in Finland in 1987–1995 – a register based analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1998; 77: 770–776.
5. *Farquhar C., Steiner C.* Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 229–234.
6. *Karaman S., Gunusen I., Uyar M.* The effect of pre-operative lornoxicam and ketoprofen application on the morphine consumption of post-operative patient-controlled analgesia. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34: 168–175.
7. *Sapolya O., Karamanoglu B., Memis D.* Analgesic effect of lornoxicam after total abdominal hysterectomy. *J. Opioid Manage*. 2007; 3:155–159.
8. *Castro F., Garcia J.* Preemptive analgesia with epidural bupivacaine and S (+) ketamine in abdominal hysterectomy. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2005; 55: 28–39.
9. *Atim A., Bilgin F., Kilickaya O.* The efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing hysterectomy. *Anaesth. Intensive Care*. 2011; 39: 630–634.
10. *Chau-In W., Sukmuan B., Ngamsangsirisapt K.* Efficacy of pre- and postoperative oral dextromethorphan for reduction of intra- and postoperative morphine consumption for transabdominal hysterectomy. *Pain Med*. 2007; 8: 462–467.
11. *Kara H., Sahin N., Ullusan V.* Magnesium infusion reduces post-operative pain. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2002; 19: 52–56.
12. *Seyhan T., Tugrul M., Sungur M.* Effect of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 247–252.
13. *Turan A., Karamanlioglu B., Memis D.* The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1370–1373.
14. *Sen H., Sizlan A., Yanarates O.* A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 1645–1650.
15. *Kehlet H., Jensen T., Woolf C.* Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367: 1618–1625.
16. *Brandsborg B., Nikolajsen L., Kehlet H., Jensen T.* Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesth. Scand*. 2008; 52: 327–331.
17. *Stovall T., Ling F., Crawford D.* Hysterectomy for chronic pelvic pain of presumed uterine etiology. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 676–679.
18. *Carlson K., Miller B., Fowler F.* The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 556–565.
19. *Hillis S., Marchbanks P., Peterson H.* The effectiveness of hysterectomy for chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 941–945.
20. *Tay S., Bromwich N.* Outcome of hysterectomy for pelvic pain in premenopausal women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1998; 38: 72–76.
21. *Meltomaa S., Makinen J., Taalikka M.* One-year cohort of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies: complications and subjective outcomes. *J Am Coll Surg.* 1999; 189: 389–396.
22. *Thakar R., Ayers S., Clarkson P.* Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1318–1325.
23. *Gimbel H., Zobbe V., Andersen B.* Randomised controlled trial of total compared with subtotal hysterectomy with one-year follow up results. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110: 1088–98.
24. *Hartmann K., Ma C., Lamvu G.* Quality of life and sexual function after hysterectomy in women with preoperative pain and depression. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104: 701–709.
25. *Lowenstein L., Zimmer E., Deutsch M.* Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for abdominal hysterectomy pain management. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 136: 239–242.
26. *Cobby T., Reid M.* Wound infiltration with local anesthetics after abdominal hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78: 431–432.
27. *Klein J., Heaton J., Thompson J.* Infiltration of the abdominal wall with local anaesthetic after total abdominal hysterectomy has no opioid-sparing effect. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84: 248–249.
28. *Gupta S., Maheshwari R., Dulara S.* Wound instillation with 0.25% bupivacaine as continuous infusion following hysterectomy. *Middle East J. Anesthesiol.* 2005; 18: 595–610.
29. *Hafizoglu M., Katircioglu K., Ozkalkanli M.* Bupivacaine infusion above or below the fascia for postoperative pain treatment after abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2008; 107: 2068–2072.
30. *Leong W., Lo W., Chiu J.* Analgesic efficacy of continuous delivery of bupivacaine by an elastomeric balloon infusor after abdominal hysterectomy: a prospective randomised controlled trial. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 42: 515–518.
31. *Gottschalk A., Sharma S., Ford J.* The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 1636–1643.
32. *Hong J-Y., Kyung T.* Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2008; 33: 44–51.
33. *Ilias W., Jansen M.* Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomized trial of lornoxicam versus tramadol. *Br. J. Clin. Pract.* 1996; 50: 197–202.
34. *Gabbott D., Cohen A., Mayor A.* The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1997; 14: 610–615.
35. *Moon Y., Lee Y., Lee J.* The effects of preoperative intravenous acetaminophen in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284: 1455–1460.
36. *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; 97: 560–564.
37. *Dierking G., Duedahl T., Rasmussen M.* Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesth. Scand.* 2004; 48: 322–327.
38. *Tramer M., Schneider J., Marti R-A.* Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1996; 84: 340–347.
39. *Ryu J-H., Kang M., Park K-S.* Effects of magnesium sulfate on intraoperative anesthetic requirements and postoperative analgesia in gynecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100: 397–403.
40. *Kaya S., Kararmaz A., Gedik R.* Magnesium sulfate reduces postoperative morphine requirements after remifentanyl-based anesthesia. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: 15–19.
41. *Gilron I., Orr E., Tu D.* A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib

- and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain*. 2005; 113: 191–200.
42. *Turan A., White P., Karamanlioglu B.* Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 175–181.
 43. *Xuerong Y., Yuguang H., Xia J.* Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth.Analg.* 2008; 107: 2032–2037.
 44. *Chen W-H., Liu K., Tan P-H.* Effects of postoperative background PCA morphine infusion on pain management and related side effects in patients undergoing abdominal hysterectomy. *J. Clin.Anesth.* 2011; 23: 124–129.
 45. *Woodhouse A., Hobbes A., Mather L., Gibson M.* A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain*. 1996; 64: 115–121.
 46. *Kocabas S., Karaman S., Ulysallar E.* The use of tramadol and morphine for pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin. Exp. Obstet.Gynecol.* 2005; 32: 45–48.
 47. *Lin T., Yeh Y., Lin F.* Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102: 117–122.
 48. *McDonnell N., Keating M., Muchatuta N., Pavy T., Paech J.* Analgesia after caesarean delivery. *Anaesth. Intensive Care.* 2009; 37: 539–551.
 49. *Liu T., Raju A., Boesel T., Cyna A., Tan G.* Chronic pain after caesarean delivery: an Australian cohort. *Anaesth. Intensive Care.* 2013; 41: 496–500.
 50. *Nikolajsen L., Sorensen H., Jensen T., Kehlet H.* Chronic pain following cesarean section. *Acta Anaesth.Scand.* 2003; 48: 111–116.
 51. *Kainu J., Sarvela J., Tiippa E., Halmesmaki E., Korttila K.* Persistent pain after cesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int. J. Obstet.Anesth.* 2010; 19: 4–9.
 52. *Eisenach J., Pan P., Smiley R., Lavandhomme P.* Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts of persistent pain and postpartum depression. *Pain*. 2008; 140: 87–94.
 53. *Sng B., Sia A., Quek K., Woo D., Lim Y.* Incidence and risk factors for chronic pain after cesarean section under spinal anesthesia. *Anaesth. Intensive Care.* 2009; 37: 748–752.
 54. *Zirak N., Soltani G., Hafizi L., Mashayekhi Z., Kashani I.* Shoulder pain after caesarean section: comparison between general and spinal anaesthesia. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32: 347–349.
 55. *Fredman B., Shapiro A., Zohar E., Feldman E.* The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesth.Analg.* 2000; 91: 1436–1440.
 56. *Zohar E., Shapiro A., Eidinov A., Fishman A., Feldman B.* Post-cesarean analgesia: the efficacy of bupivacaine wound instillation with and without supplemental diclofenac. *J. Clin.Anesth.* 2006; 18: 415–421.
 57. *Palmer C., Nogami W., Wan Maren G., Alves D.* Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth.Analg.* 2000; 90: 887–891.
 58. *Sarvela J., Halonen P., Soikkeli A., Korttila K.* A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 436–440.
 59. *Leung A.* Postoperative pain management in obstetric anesthesia – new challenges and solutions. *J. Clin. Anesth.* 2004; 16: 57–65.
 60. *Buggy D., MacEvilly M.* Do epidurals cause back pain? *Br. J. Hosp. Med.* 1996; 56: 99–101.
 61. *Durbridge J., Holdcroft A.* The long-term effects of analgesia in labour. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1998; 12: 485–498.
 62. *Dahl V., Hagen I., Sveen A., Norseng H.* High-dose diclofenac for postoperative analgesia after elective caesarean section in regional anesthesia. *Int. J. Obstet.Anesth.* 2004; 11: 91–94.
 63. *Tzeng J., Mok M.* Combination of intramuscular ketorolac and low dose epidural morphine for the relief of post-caesarean pain. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1994; 23: 10–13.
 64. *Pavy T., Paech M., Evans S.* The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after caesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1010–1014.
 65. *Diemunsch P., Diemunsch A., Treisser A.* Post cesarean analgesia with ketorolac tromethamine and uterine atonia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997; 72: 205–206.
 66. *Carvalho B., Chu L., Fuller A., Cohen S., Riley E.* Valdecoxib for postoperative pain management after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth.Analg.* 2006; 103: 664–670.
 67. *Siddic S., Aouad M., Jalbout M., Rizk L.* Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2001; 26: 310–315.
 68. *Munishancar B., Fettes P., Moore C., McLeod G.* A double blind randomized controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after cesarean section. *Int. J. Obstet.Anesth.* 2007; 17: 9–14.
 69. *Radbruch L., Grond S., Lehmann K.* A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug. Saf.* 1996; 15: 8–29.
 70. *Barnigbade T., Langford R.* Tramadol hydrochloride: an overview of current use. *Hosp.Med.* 1998; 59: 373–376.