

ПРОБЛЕМА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В. Х. Тимербаев, О. В. Смирнова, П. Г. Генов

THE PROBLEM OF ANALGESIA IN WOMEN AFTER UTERINE EXTIRPATION (A REVIEW OF LITERATURE)

V. Kh. Timerbayev, O. V. Smirnova, P. G. Genov

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, г. Москва

После обширных гинекологических операций у пациенток, как правило, развивается болевой синдром высокой интенсивности. Предпринята попытка осветить различные методики лечения болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, а также выделить основные перспективные направления лечения послеоперационной боли у пациенток этой категории.

Ключевые слова: боль, гипералгезия, анальгезия, послеоперационное обезболивание, экстирпация матки.

Women generally develop high-intensity pain syndrome after extensive gynecological surgery. An attempt has been made to deal with different treatment options for women after uterine extirpation and to identify the main promising treatment options for postoperative pain in this category of patients.

Key words: pain, hyperalgesia, analgesia, postoperative analgesia, uterine extirpation.

Адекватное послеоперационное обезболивание является одним из необходимых условий для скорейшего возвращения пациента к повседневной активности после хирургического вмешательства. Боль во время и после хирургического вмешательства обусловлена активацией ноцицепторов в тканях вследствие их повреждения. Различают ноцицептивную и нейропатическую составляющие послеоперационного болевого синдрома. Ноцицептивная боль возникает при повреждении тканей, активации периферических болевых рецепторов и выброса медиаторов воспаления. В результате происходит снижение порога возбуждения этих рецепторов, они становятся чрезвычайно чувствительными к любому раздражению. Этот процесс получил название периферической сенситизации, которая в дальнейшем приводит к возникновению первичной гипералгезии.

Ноцицептивная боль после операций на брюшной полости складывается из двух компонентов: висцерального и соматического. Висцеральная боль при экстирпации матки возникает вследствие активации ноцицепторов вегетативных нервных волокон параметрия, верхней части влагалища и висцеральной брюшины, в то время как соматическая боль обусловлена стимуляцией нижних грудных и верхних поясничных нервов, иннервирующих кожу, мягкие ткани, фасции и мышцы. Особенностью хирургической техники при обширных гинекологических вмешательствах является натяжение матки в процессе её выделения, а

висцеральная боль возникает как раз в результате растяжения внутреннего органа, а не его разреза во время операции. Висцеральная боль доминирует на протяжении первых 48 ч после экстирпации матки, а соматическая выходит на первый план спустя 48–72 ч, что, вероятно, обусловлено более быстрым заживлением брюшины по сравнению с кожей и мягкими тканями.

Нейропатический компонент острой послеоперационной боли обусловлен непосредственным повреждением нервов, находящихся в зоне разреза. Длительно существующая афферентная импульсация в результате раздражения периферических болевых рецепторов, как и повреждение нервных волокон, приводит к развитию процессов гипервозбудимости нейронов задних рогов спинного мозга (центральной сенситизации), возникновению вторичной гипералгезии и хронизации болевого синдрома.

Экстирпация матки – большое по объёму оперативное вмешательство, которое сопровождается интенсивным послеоперационным болевым синдромом. В настоящее время общепризнано, что лечение острого болевого синдрома средней и высокой интенсивности после обширных операций, как правило, осуществляется путём применения мультимодальной, или «сбалансированной», анальгезии, что подразумевает использование опиоидов в комбинации с неопиоидными анальгетиками, применение различных регионарных и немедикаментозных методик. Назначение комбинации пре-

паратов с различными механизмами действия приводит к снижению их дозировок и, соответственно, побочных эффектов, улучшает качество обезболивания, способствует ранней реабилитации пациентов [66]. Однако, несмотря на увеличение объёма знаний о патофизиологии боли, появление современных препаратов, лекарственных форм и способов их доставки, опросы пациенток, проведённые в последние годы, показали, что качество обезболивания остаётся неудовлетворительным [67].

После обширных гинекологических вмешательств может возникнуть проблема не только острой, но и хронической послеоперационной боли. По данным различных авторов, частота развития хронического болевого синдрома (ХБС) у женщин после экстирпации матки варьирует от 5 до 32% [8].

Таким образом, проблема острого и ХБС у больных после экстирпации матки сохраняет высокую актуальность. В настоящей статье рассмотрим подходы к её решению и основные группы используемых лекарственных средств.

Антиконвульсанты

Как уже упоминалось, повреждение тканей и периферических нервов приводит к повышению активности центральных и периферических ноцицептивных путей, что ведёт к развитию первичной, а затем вторичной гипералгезии. В связи с этим актуальным является применение до начала оперативного вмешательства (в качестве премедикации) препаратов, обладающих антигипералгетическими свойствами, а именно габапентина и прегабалина.

Габапентин способствует уменьшению боли и потреблению опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [58]. А. Turan et al. в 2004 г. продемонстрировали, что приём 1 200 мг габапентина за 1 ч до операции экстирпации матки приводил к снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома, а также к уменьшению потребления опиоидов после операции [60]. Возможно, целесообразно продолжать приём габапентина и в послеоперационном периоде. У женщин, принимавших 3 000 мг габапентина (1 200 мг за 1 ч до операции, далее по 600 мг через 8, 16 и 24 ч) в течение суток после экстирпации матки отмечено существенное уменьшение потребления морфина (на 32%), но без значимого снижения интенсивности болевого синдрома [18].

Прегабалин – аналог габапентина, обладающий большей липофильностью, что способствует улучшению его диффузии через гематоэнцефалический барьер. Препарат обладает более благоприятным фармакокинетическим профилем, его биодоступность не зависит от дозы, он не связывается с белками плазмы и практически не метаболизиру-

ется в организме. Так, назначение в качестве премедикации женщинам перед экстирпацией матки 300 мг прегабалина или 900 мг габапентина приводило к снижению потребления наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в послеоперационном периоде. У женщин, получавших данные антигипералгетики, интенсивность болевого синдрома была ниже лишь в первый час после операции, чаще возникала сонливость, но реже – тошнота и рвота [23]. W. Ittichaikulthol et al. выявили, что приём 300 мг прегабалина за 1 ч до операции экстирпации матки снижает потребление морфина в послеоперационном периоде, уменьшает интенсивность болевого синдрома, а также повышает удовлетворённость женщин проводимым обезболиванием [33]. В то же время существуют исследования, результаты которых не подтверждают профилактического эффекта прегабалина: в частности, применение комбинации прегабалина и парацетамола не имело преимуществ перед изолированным введением парацетамола для предупреждения развития выраженной послеоперационной боли [44].

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП наиболее часто используют для лечения острой послеоперационной боли как в качестве моноанальгезии, так и в комбинации с опиоидными анальгетиками. Применение НПВП позволяет в большинстве случаев уменьшить количество потребляемых в послеоперационном периоде опиоидов, что способствует снижению частоты и выраженности побочных эффектов, связанных с опиоидными анальгетиками.

С целью обезболивания у женщин после обширных гинекологических операций, таких как экстирпация матки, применяются различные НПВП. Несмотря на широкое использование препаратов данной группы, результаты лечения остаются довольно противоречивыми. Эффективность кеторолака в раннем послеоперационном периоде у женщин после больших гинекологических операций, по данным некоторых авторов, была сравнима с таковой при применении морфина [49]. Практически всеми исследователями признаётся опиоидсберегающий эффект НПВП, однако не всегда наблюдаются параллельное снижение количества побочных эффектов, связанных с опиоидами, а также уменьшение послеоперационной боли. Так, при использовании индометацина в дополнение к опиоидной анальгезии расход опиоидного анальгетика был меньше в исследуемой группе, но интенсивность болевого синдрома незначительно снижалась в покое и не отличалась при сравнении с показателями контрольной груп-

пы (плацебо) при движении [19]. В другом исследовании при назначении НПВП были продемонстрированы снижение потребления опиоидного анальгетика в течение первой ночи после операции, улучшение качества сна. Частота случаев возникновения тошноты, рвоты и зуда не различалась у женщин, получавших в дополнение к опиоидам кеторолак и плацебо, но пациенткам, лечившимся кеторолаком, реже требовалось назначение антиэметиков [51]. Ректальное введение диклофенака, по данным A. Ng et al., приводило к снижению потребления морфина в течение первых суток после гистерэктомии по сравнению с плацебо, а также уменьшению интенсивности болевого синдрома, однако частота возникновения случаев тошноты и рвоты не отличалась в данных группах больных [47].

Следует отметить, что при применении как индометацина, так и кеторолака увеличивается периоперационная кровопотеря, что может быть связано с негативным влиянием НПВП на агрегацию тромбоцитов в связи с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа и блокадой выработки тромбоксана. В связи с неблагоприятным влиянием неселективных ингибиторов ЦОГ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также систему свёртывания крови особое место в лечении болевого синдрома стали занимать препараты с преимущественным действием на ЦОГ 2-го типа – оксикамы, а также селективные ингибиторы ЦОГ 2-го типа – коксибы. Но результаты применения оксикамов в качестве послеоперационного обезболивания неоднозначны. В ряде исследований было показано, что применение лорноксикама и мелоксикама снижало интенсивность болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, уменьшало количество введённых опиоидных анальгетиков, увеличивало время до первого требования анальгетика [32, 57]. Применение же теноксикама не приводило к снижению интенсивности болевого синдрома после операции и количества потребленного опиоидного анальгетика [16]. При использовании препаратов этой группы частота случаев возникновения тошноты, рвоты и избыточной седации, связанной с опиоидами, не уменьшалась. При применении теноксикама у некоторых пациенток было отмечено возникновение болей в эпигастрии. Селективные ингибиторы ЦОГ 2-го типа – противовоспалительные препараты с более безопасным фармакологическим профилем. Рофекоксиб, вводимый женщинам после гистерэктомии, не уступал диклофенаку по анальгетическому и опиоидсберегающему действиям и не изменял при этом агрегационную способность тромбоцитов [31]. В других исследованиях также были подтверждены анальгетический и опиоидсберегающий эффекты рофекоксиба и парекоксиба у больных данной категории, однако частота

возникновения побочных эффектов опиоидных анальгетиков при их применении была аналогична таковой при введении плацебо.

Парацетамол

Парацетамол применяют в качестве одного из компонентов мультимодальной анальгезии, но его опиоидсберегающее действие остаётся спорным. По сравнению с НПВП парацетамол имеет меньшее количество противопоказаний к применению и может использоваться в тех случаях, когда введение больным НПВП невозможно. В исследованиях, посвящённых изучению опиоидсберегающего эффекта парацетамола и его влиянию на интенсивность болевого синдрома после больших гинекологических операций, рассматривали два основных пути введения: ректальный и внутривенный. T. F. Cobby et al. установили, что ректальное введение парацетамола в дозе 1,3 г непосредственно после экстирпации матки, а также через 8 и 16 ч после её завершения приводило к снижению потребления морфина в послеоперационном периоде на 36%, но интенсивность болевого синдрома оставалась выше, чем у пациенток, получавших диклофенак. Частота возникновения побочных эффектов не различалась в исследуемых группах, несмотря на наличие опиоидсберегающего эффекта [14]. Похожий результат был получен D. H. Beck et al., которые показали, что ректальное введение парацетамола в дозировке от 20 до 40 мг/кг не улучшало качества анальгезии, не приводило к снижению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде и частоты возникновения побочных эффектов [7]. Аналогичные результаты были получены O. Kvalsvik et al., которые изучали влияние ректального введения 1 г парацетамола на интенсивность болевого синдрома и наличие опиоидсберегающего эффекта каждые 6 ч в течение 2,5 суток после экстирпации матки [41]. Иная ситуация складывается при внутривенном введении препарата. Однократное внутривенное введение парацетамола в дозировке 1–2 г за 30 мин до начала анестезии приводило к снижению интенсивности болевого синдрома, потребления опиоидных анальгетиков и частоты возникновения побочных эффектов в послеоперационном периоде [46].

Основным ограничением к применению парацетамола является его потенциальная гепатотоксичность.

Опиоидные анальгетики

Несмотря на развитие концепции мультимодальной анальгезии, опиоидные анальгетики остаются неотъемлемой частью терапии острого послеоперационного болевого синдрома. Наиболее часто применяют подкожный, внутримышеч-

ный пути введения или дробное внутривенное введение морфина по методу контролируемого пациентом обезбоживания (КПО). При введении опиоидных анальгетиков путём внутривенного титрования по методу КПО гарантированы полная биодоступность препарата и быстрое достижение его высокой концентрации в плазме крови. При внутримышечном введении препарата проходит более продолжительное время между введением анальгетика, его абсорбцией, достижением необходимой концентрации в плазме крови и, соответственно, наступлением анальгетического эффекта [6]. При сравнении эффективности и безопасности этих методов у женщин, получавших обезбоживание после гистерэктомии, не выявлено различий в интенсивности болевого синдрома, частоте возникновения побочных эффектов и удовлетворенности обезбоживанием, однако расход морфина при внутримышечном введении был выше и чаще требовалась корректировка доз по сравнению с методикой КПО [12]. Следует отметить, что в большинстве исследований, посвящённых обезбоживанию у женщин после больших гинекологических операций, введение наркотических анальгетиков осуществляли именно посредством внутривенного введения по методу КПО.

В различных исследованиях проводили сравнение эффективности морфина и других опиоидных анальгетиков. При сравнении морфина и петидина у женщин после экстирпации матки выявлено, что оба препарата в равной мере способствуют уменьшению интенсивности болевого синдрома при одинаковой частоте побочных эффектов. Применение петидина может быть более предпочтительным по сравнению с морфином у больных, страдающих бронхиальной астмой, в связи с его антихолинергическим действием [62]. Для купирования болевого синдрома у женщин после экстирпации матки использовали и внутривенное введение трамадола как с помощью метода КПО, так и путём непрерывной внутривенной инфузии. Наблюдалось снижение частоты возникновения тошноты, зуда и сонливости на фоне уменьшения потребления морфина у женщин, получавших трамадол перед началом операции и последующую его внутривенную инфузию в послеоперационном периоде [64]. Очевидно, что при обезбоживании у женщин после экстирпации матки трамадол вряд ли можно использовать в качестве моноанальгетика, так как он уступает в анальгетической эффективности морфину и петидину [62]. Исследовали и применение оксикодона в качестве базового обезбоживающего средства у женщин после обширных гинекологических операций. Установлено, что оксикодон по сравнению с морфином проявляет более сильный анальгетический эффект при купировании висцеральной боли [42].

Инtrateкальное введение опиоидных анальгетиков представляет собой эффективный метод

борьбы с послеоперационной болью. В исследовании, проведённом S. Karaman et al., инtrateкальное введение морфина женщинам, которым выполняли экстирпацию матки, приводило к снижению интенсивности болевого синдрома, общего потребления морфина в послеоперационном периоде. Уменьшение уровня адреналина, норадреналина и глюкозы в крови у больных, которым проводили инtrateкальное введение морфина, указывало на снижение стрессорного ответа на хирургическое повреждение [39]. Необходимо отметить, что в России инtrateкальное введение опиоидных анальгетиков не разрешено.

Применение трансдермальных форм опиоидов для купирования острой послеоперационной боли остаётся весьма спорным, что связано с отсроченным началом действия активных препаратов в составе трансдермальной терапевтической системы (ТТС), сложностью в быстрой корректировке доз. Ряд исследователей пришли к выводу, что применение ТТС в дополнение к КПО морфином дозозависимо снижает интенсивность болевого синдрома, однако достоверно увеличивает частоту возникновения депрессии дыхания. В других исследованиях, наоборот, указывается на снижение потребления морфина и интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде без значимого увеличения частоты возникновения побочных эффектов. При этом A. N. Sandler et al. отмечали более простое для больных и медицинского персонала использование ТТС по сравнению с помпами для КПО [53]. Тем не менее большинство исследователей склоняются к выводу, что послеоперационное обезбоживание в хирургии нижнего этажа брюшной полости путём применения ТТС без дополнительного введения опиоидных анальгетиков не приводит к адекватному купированию болевого синдрома и не может применяться рутинно [55].

Нефопам

Нефопам – неопиоидный анальгетик с центральным механизмом действия, основанным на ингибировании обратного захвата серотонина, норадреналина и эпинефрина, подавлении активности NMDA-рецепторов [2]. Ещё в 1978 г. A. Hedges et al. исследовали анальгетическую эффективность нефопама у женщин после экстирпации матки и выявили, что препарат по сравнению с плацебо достоверно снижал интенсивность болевого синдрома. Частота развития побочных эффектов не отличалась в группах [30]. По данным, полученным J. Abeloos, нефопам по мощности обезбоживания не уступал опиоидному анальгетику тилидину при купировании послеоперационного болевого синдрома, в том числе в гинекологии [5]. В настоящее время нефопам широко используют во

многих странах для лечения острой и хронической боли. Побочные эффекты чаще проявляются при внутривенном введении препарата. Наиболее значимыми из них являются тахикардия и дисфория, обусловленные атропиноподобным действием препарата. Также возможно возникновение сонливости, головокружения, тошноты и рвоты, ощущения жара, повышенного потоотделения, задержки мочеиспускания. При внутримышечном введении препарат лучше переносится пациентами. Авторы обзора литературы, проведённого в 2008 г., заключили, что нефопам при применении у взрослых пациентов после хирургических вмешательств обладает опиоидсберегающим эффектом, снижает интенсивность болевого синдрома в первые сутки после операции, но увеличивает риск возникновения тахикардии и повышенного потоотделения [20].

Кетамин

Кетамин – это анестетик, который при применении в малых дозировках (менее 1 мкг/кг) обладает анальгетическими свойствами. Механизм действия обусловлен неконкурентным антагонистическим влиянием на NMDA-рецепторы в центральной нервной системе и блокадой их возбуждения в ответ на болевой стимул, а следовательно, и торможение развития центральной сенситизации. Кроме того, применение кетамина помогает предотвратить развитие толерантности к опиоидным анальгетикам и гипералгезии, в том числе индуцированной опиоидами. В большинстве работ отмечалось, что применение внутривенной инфузии малых доз кетамина в течение операции экстирпации матки приводило к снижению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде, уменьшению площади зон кожной гипералгезии, но не уменьшению интенсивности послеоперационного болевого синдрома [61]. После получения неплохих результатов использования малых доз кетамина исследователи попытались увеличить эффективность послеоперационного обезболивания посредством добавления его к раствору морфина. Однако введение такой комбинации препаратов методом КПО не оправдало себя. Добавление к опиагу кетамина не только не привело к снижению интенсивности болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, но и способствовало увеличению частоты побочных эффектов, в частности ощущения дисфории, тошноты и зуда [10].

Исследовали введение кетамина в эпидуральное пространство. Выявили, что эпидуральное введение 30 мг кетамина как до, так и после хирургического разреза приводило к уменьшению интенсивности болевого синдрома, а также снижению потребления опиоидных анальгетиков в по-

слеоперационном периоде [4]. В других исследованиях данная закономерность не прослеживается: эпидуральное введение кетамина не приводило к снижению интенсивности болевого синдрома и не усиливало анальгетического действия эпидурально введенного морфина [54]. Следует отметить, что кетамин не разрешён в РФ для эпидурального введения.

Нейроаксиальные блокады

Эпидуральная анестезия (ЭА) широко применяется в качестве метода интра- и послеоперационного обезболивания в хирургической практике, в том числе при обширных гинекологических операциях. Важным достоинством метода в абдоминальной хирургии является раннее возобновление перистальтики кишечника после операции [37].

С целью обеспечения ЭА при больших гинекологических вмешательствах используют различные местные анестетики, а также адьюванты. Применяют методики как однократного введения препаратов, так и продлённой эпидуральной инфузии в течение нескольких суток после операции. Наиболее часто для ЭА используют растворы бупивакаина и ропивакаина различной концентрации. По данным большинства исследований, послеоперационная продлённая эпидуральная инфузия раствором бупивакаина в сочетании с НПВП и парацетамолом способствовала снижению интенсивности болевого синдрома у женщин после экстирпации матки, сокращению потребления опиоидов, улучшению перистальтики кишечника по сравнению с пациентками, которым продлённую ЭА не проводили [65]. Необходимо отметить, что вследствие своей липофильности бупивакаин обладает большим периодом полувыведения, чем ропивакаин, а также большей токсичностью в отношении ЦНС и сердечно-сосудистой системы. В связи с этим проводили исследования, в которых сравнивали эффективность эквивалентных дозировок бупивакаина и ропивакаина. При оценке результатов применения ЭА 0,2% растворами бупивакаина и ропивакаина не выявлено различий в интенсивности послеоперационного болевого синдрома, степени моторного блока и времени восстановления перистальтики кишечника, однако женщинам, получавшим продлённое эпидуральное обезболивание ропивакаином, приходилось вводить достоверно большие дозировки кеторолака в качестве дополнительного обезболивания [38]. Изучив преимущества и недостатки растворов местных анестетиков различной концентрации, В. Т. Finucane et al. сообщили, что при однократном введении в эпидуральное пространство 25 мл 0,5%, 0,75% или 1% растворов ропивакаина, или 0,5% раствора бупивакаина качество обезболивания в послеоперационном периоде у

женщин после экстирпации матки не отличалось, но с увеличением концентрации ропивакаина наблюдали увеличение степени моторной блокады и длительности сенсорного блока [21].

С целью улучшения качества анальгезии в послеоперационном периоде в качестве адъювантов к растворам местных анестетиков могут быть добавлены опиоиды. Применяются как гидро-, так и липофильные опиоидные анальгетики. Проведение продлённой ЭА женщинам после обширных гинекологических операций раствором бупивакаина как с морфином (50 мкг/мл), так и без него приводило к аналогичному снижению интенсивности болевого синдрома. Однако женщинам, которым проводили ЭА раствором местного анестетика без морфина, чаще требовалось дополнительное системное введение опиоидных анальгетиков и НПВП [36]. По данным T. Callesen, интенсивность болевого синдрома была ниже у женщин, которым проводили послеоперационное эпидуральное обезболивание раствором бупивакаина с морфином (50 мкг/мл) по сравнению с применением безопиоидной техники [11]. При сравнении групп женщин, которым в качестве адъюванта к раствору местного анестетика добавляли морфин и фентанил, не наблюдали различий в интенсивности послеоперационного болевого синдрома, несмотря на различный уровень распространения указанных анальгетиков в эпидуральном пространстве [63].

С целью снижения дозировки местных анестетиков, а также уменьшения частоты двигательной блокады при проведении ЭА со вторых суток после операции возможен переход на контролируемое пациентом эпидуральное обезболивание без постоянной инфузии. Такой метод обезболивания более эффективен, если в раствор местного анестетика добавляют опиоидный анальгетик.

Не следует забывать о возможности развития побочных эффектов, связанных с применением комбинации местных анестетиков и опиоидных анальгетиков для ЭА. Самыми распространёнными из них являются: кожный зуд, тошнота и рвота, задержка мочеиспускания, седация, депрессия дыхания. Частота возникновения указанных побочных эффектов была выше по сравнению с «неопиоидной» ЭА в большинстве исследований [36]. Существуют и работы, в которых данная закономерность не прослеживается. Наиболее грозное осложнение при введении опиоидных анальгетиков в эпидуральное пространство – это депрессия дыхания. Возникновение значимой депрессии дыхания, как правило, связано с большой суммарной дозой опиоидов, введённых как эпидурально, так и внутривенно методом КПО. Указанные побочные эффекты с успехом поддаются консервативной терапии. В случае возникновения серьёзных осложнений вводят антагонисты

опиоидных рецепторов (налоксон), что позволяет быстро устранить неблагоприятные клинические симптомы.

Спинальная анестезия (СА) – одна из наиболее распространённых методик регионарной анестезии. При экстирпации матки СА может применяться как изолированно, так и в качестве компонента анестезии вместе с ЭА или эндотрахеальным наркозом (ЭТН). Проведение СА у женщин при обширных гинекологических операциях по сравнению с ЭТН способствует снижению интенсивности болевого синдрома и уменьшению потребления опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде. Данные преимущества реализуются как при введении в субарахноидальное пространство раствора местного анестетика без адъювантов, так и сочетания местного анестетика и наркотического анальгетика. При изучении возможного превентивного эффекта СА было выявлено, что интенсивность болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки, выполненной в условиях общей анестезии, не зависит от времени проведения субарахноидальной блокады – до начала операции или после её окончания [17]. Таким образом, превентивный эффект СА остаётся сомнительным.

Блокада поперечного пространства живота

Блокада поперечного пространства живота (БППЖ) – новая, технически несложная в выполнении методика, обеспечивающая анальгезию после операций, затрагивающих переднюю брюшную стенку, в том числе после экстирпаций матки. БППЖ впервые была предложена A. N. Rafi в 2001 г. [52]. Суть методики заключается в блокаде ветвей спинномозговых нервов Th_{10} - L_1 , иннервирующих переднюю брюшную стенку и париетальную брюшину, которые проходят в пространстве между внутренней косой и поперечной мышцами живота [45]. Выполнение БППЖ позволяет адекватно купировать только соматический, но не висцеральный компонент послеоперационной боли. Если проведение операции планируется из срединного доступа, то блокада выполняется билатерально. Проведение БППЖ под динамическим контролем УЗИ – довольно легко выполняемая манипуляция, требующая, однако, опыта анестезиолога. УЗИ позволяет постоянно контролировать положение кончика иглы, помогает более точной верификации поперечного пространства и сводит к минимуму возможность возникновения осложнений. Возможно проведение продлённой блокады. Для этого в поперечное пространство живота под контролем УЗИ или открытым способом (во время операции) устанавливаются катетер с одной или двух сторон и в дальнейшем для обеспечения послеоперационной анальгезии проводят ин-

фузию местного анестетика [34]. В гинекологии БППЖ применяют при операциях, выполняемых из нижнего лапаротомного доступа, в том числе при экстирпациях матки. В различных исследованиях показано, что у больных, которым была выполнена блокада, снижалось потребление морфина в течение 48 ч после операции, увеличивалось время первого требования опиоидного анальгетика, а также уменьшалась интенсивность болевого синдрома [56]. Удовлетворённость послеоперационным обезболиванием также была выше у пациенток, которым была выполнена БППЖ [56]. Необходимо упомянуть и исследования с негативными результатами. Так, в работе, проведённой J. D. Griffiths, не выявлено значимого снижения потребления морфина в послеоперационном периоде, уменьшения побочных эффектов опиоидов и различий в удовлетворенности обезболиванием [25].

В целом же применение данной методики может быть актуально у пациенток, имеющих высокий риск осложнений или противопоказания для ЭА.

Инfiltrация раны раствором местного анестетика

Инfiltrация операционной раны раствором местного анестетика – простая и безопасная методика обеспечения послеоперационного обезбоживания, которая, по данным большинства исследователей, не сопровождается возникновением побочных эффектов. Существуют различные способы введения местного анестетика: однократная инfiltrация раны до и/или после операции, методика продлённого орошения раны с установкой катетера в зону хирургического доступа. Несмотря на успешное применение при различных оперативных вмешательствах, таких как герниопластика, тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, кесарево сечение, результаты применения инfiltrации операционной раны женщинам при операции экстирпации матки остаются противоречивыми. В большинстве исследований, в которых изучали эффективность однократной инfiltrации раны у женщин, оперированных по поводу гинекологических заболеваний, не выявлено снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома, уменьшения потребления опиоидных анальгетиков и количества побочных эффектов [29]. По данным L. Lowenstein, однократное обкалывание операционной раны раствором местного анестетика приводило к снижению интенсивности болевого синдрома только в первые 4–8 ч [43]. K. Hannibal et al. выявили, что инfiltrация зоны разреза 0,25% раствором бупивакаина перед экстирпацией матки приводила к снижению потребления бупренорфи-

на в послеоперационном периоде, хотя интенсивность болевого синдрома и частота возникновения побочных эффектов оставались неизменными при сравнении с группой пациентов, которым инfiltrацию раны не выполняли [28]. Иную картину наблюдали при продлённом введении препаратов. Орошение операционной раны раствором местного анестетика через катетер, установленный над поверхностной фасцией живота, приводило к снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, уменьшению потребления опиоидных анальгетиков, снижению частоты возникновения тошноты и рвоты и повышению удовлетворенности обезболиванием [3, 27]. Существуют сообщения о негативных результатах при использовании указанной методики [1]. Впрочем, как считает J. B. Dahl, нет очевидной взаимосвязи между дозой местного анестетика, местом его введения (подкожно, внутримышечно, субфасциально, непосредственно над париетальной брюшиной), техникой выполнения манипуляции (однократная инъекция или продлённая инфузия) и интенсивностью болевого синдрома у женщин после гистерэктомии [15]. Таким образом, учитывая противоречивые данные в отношении результатов применения методики, инfiltrация операционной раны пока не может быть рекомендована для рутинного применения у женщин при операциях экстирпации матки.

Другие методики послеоперационного обезбоживания

Существуют и другие, менее распространённые методики обезбоживания, применяющиеся у женщин, перенёвших экстирпацию матки: периоперационная внутривенная инфузия лидокаина [9], применение бета-блокаторов [13], аденозина [22], дексаметазона [35]. Эффективность этих методов остаётся неясной. Из регионарных методик обезбоживания применяют двухстороннюю блокаду подвздошно-паховых нервов [50] и интраперитонеальное введение растворов местных анестетиков [26]. Имеются сообщения о применении перцового пластыря [40] и чрескожной электростимуляции периферических нервов [59].

Интересно, что периоперационное прослушивание больными музыки также способствует снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде [24, 48]. Наиболее вероятными механизмами анальгетического действия музыки можно считать отвлечение внимания, расслабление пациентов, устранение тревоги, повышение активности эндорфинов. Не исключен и эффект плацебо [24]. Прослушивание музыки в сочетании с медикаментозной анальгезией приводит к снижению потребления пациентами анальгетиков и седативных препаратов, частоты сердечных сокращений, арте-

риального давления, частоты дыхания, уровня кортизола в крови [48]. Интересно, что эффективность метода зависит от темпа музыки [48]. Существуют определённые рекомендации по использованию музыки в клинической практике. Так, оптимальной является медленная и плавная мелодия с частотой 60–80 тактов в минуту и максимальной громкостью 60 дБ. Музыка не должна быть лирической, и желательно, чтобы пациент самостоятельно выбрал мелодию из предложенных вариантов. Минимальная длительность прослушивания музыки – 30 мин, а для её воспроизведения должно использоваться подходящее оборудование [48].

Рекомендации группы PROSPECT и заключение

Итак, существует немало методов обезболивания у женщин после обширных гинекологических операций. Выбор оптимальной методики послеоперационного обезбоживания является важным фактором, способствующим ранней реабилитации пациенток после операции. К настоящему времени группой специалистов по лечению послеоперационной боли на основе данных доказательной медицины разработана определённая стратегия подбора метода обезбоживания больных при различных оперативных вмешательствах, в том числе и при экстирпации матки. Согласно этой стратегии, превентивная анальгезия не является методом выбора, а методика анестезии зависит от физического статуса пациентки. Женщинам с низким риском периоперационных осложнений предпочтительно проведение общей или спинномозговой, в то время как пациенткам высокого риска – эпидуральной или спинально-эпидуральной анестезии. Во время операции рекомендуется прослушивание музыки пациентами, а перед ушиванием операционной раны – её послойная инфильтрация растворами местного анестетика. Для послеоперационного обезбоживания при болевом синдроме высокой интенсивности у пациенток низкого риска предпочтительно внутривенное введение сильных опиоидных анальгетиков методом КПО в комбинации с НПВП, а женщинам более высокого риска – эпидуральное введение раствора местного анестетика и опиоидного анальгетика. При болевом синдроме малой и средней интенсивности (0–50 баллов по

100 мм визуальной аналоговой шкале) пациенткам всех групп показано введение НПВС и парацетамола, возможно в комбинации со слабыми опиоидами. Не рекомендуется: системное и эпидуральное введение аденозина, клонидина, антагонистов NMDA-рецепторов, бензодиазепинов, гомеопатических препаратов, пентазоцина, налоксона. Сильные опиоидные анальгетики не рекомендуют применять интраназально, внутримышечно, трансдермально, а также в виде таблеток с замедленным высвобождением. В качестве регионарного метода послеоперационной анальгезии не должны применять интраперитонеальное введение местных анестетиков и продлённую послеоперационную инфильтрацию раны через катетер.

Подводя некоторые итоги, необходимо отметить, что достижение адекватного послеоперационного обезбоживания у женщин после экстирпации матки возможно только в случае использования «мультимодального», или комплексного подхода. Не существует единственного эффективного и надежного метода анальгезии, однако, комбинируя различные методики, можно добиться качественного послеоперационного обезбоживания с минимальным количеством побочных эффектов, а значит, ранней реабилитации больных и возвращения их к полноценной жизни.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского
129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.*

Тимербаев Владимир Хамидович
*доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением анестезиологии.
Тел.: 8 (495) 621-74-30.
E-mail: timerbaev56@inbox.ru*

Смирнова Ольга Вячеславовна
*младший научный сотрудник отделения анестезиологии.
E-mail: smirnova.ov.doc@yandex.ru*

Генов Павел Геннадьевич
*кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии.
E-mail: genov78@yandex.ru*

Литература

1. Гаряев Р. В. Оценка эффективности орошения послеоперационной раны ропивакавром с целью обезбоживания после абдоминальной гистерэктомии // Вестн. интенс. терапии. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
2. Овечкин А. М. Роль и место нефопама (Акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы) // Регион. анест. и лечение остр. боли. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 5–12.
3. Уваров Д. Н., Земцовский М. Я., Антипин Э. Э. и др. Эффективность и безопасность продлённой инфильтрации ропивакавром операционной раны после экстирпации матки // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – № 6. – С. 18–24.
4. Abdel-Ghaffar M. E., Abdulatif M., Al-Ghamdi A. et al.

- Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine // *Can. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 45, № 2. – P. 103–109.
5. Abeloos J., Rolly G., Uten M. Double blind study with nefopam, tilidine and placebo, for postoperative pain suppression // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 1983. – Vol. 34, № 4. – P. 283–294.
 6. Aubrun F., Mazoit J.-X., Riou B. Postoperative intravenous morphine titration // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 108, № 2. – P. 193–201.
 7. Beck D. H., Schenk M. R., Hagemann K. et al. Acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90, № 2. – P. 431–436.
 8. Brandsborg B., Nikolajsen L., Kehlet H. et al. Chronic pain after hysterectomy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 327–331.
 9. Bryson G. L., Charapov I., Krolczyk G. et al. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy // *Can. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 57, № 8. – P. 759–766.
 10. Burstal R., Danjoux G., Hayes C., Lantry G. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy // *Anaesth. Intens. Care.* – 2001. – Vol. 29, № 3. – P. 246–251.
 11. Callesen T., Schouenborg L., Nielsen D. et al. Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy // *Brit. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 82, № 6. – P. 881–885.
 12. Choiniere M., Rittenhouse B. E., Perreault S. et al. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 89, № 6. – P. 1377–1388.
 13. Chia Y. Y., Chan M. H., Ko N. H. et al. Role of beta-blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 93, № 6. – P. 799–805.
 14. Cobby T. F., Crighton I. M., Kyriakides K., Hobbs G. J. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy // *British. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 83, № 2. – P. 253–256.
 15. Dahl J. B., Moiniche S. Relief of postoperative pain by local anaesthetic infiltration: efficacy for major abdominal and orthopedic surgery // *Pain.* – 2009. – Vol. 143. – P. 7–11.
 16. Danou F., Paraskeva A., Vassilakopoulos T. et al. The analgesic efficacy of intravenous tenoxicam as an adjunct to patient-controlled analgesia in total abdominal hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90, № 3. – P. 672–676.
 17. Dakin M. J., Osinubi O. Y., Carli F. Preoperative spinal bupivacaine does not reduce postoperative morphine requirement in women undergoing total abdominal hysterectomy // *Reg. Anesth.* – 1996. – Vol. 21, № 2. – P. 99–102.
 18. Dierking G., Duedahl T. H., Rasmussen M. L. et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2004. – Vol. 48, № 3. – P. 322–327.
 19. Engel C., Lund B., Kristensen S. S. et al. Indomethacin as an analgesic after hysterectomy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1989. – Vol. 33, № 6. – P. 498–501.
 20. Evans M. S., Lysakowski C., Tramer M. R. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 610–617.
 21. Finucane B. T., Sandler A. N., McKenna J. et al. A double-blind comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1.0% and bupivacaine 0.5%, injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy // *Can. J. Anaesth.* – 1996. – Vol. 43. – P. 442–449.
 22. Gan T. J., Habib A. S. Adenosine as a non-opioid analgesic in the perioperative setting // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 2. – P. 487–494.
 23. Ghai A., Gupta M., Hooda S. et al. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy // *Saudi. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 252–257.
 24. Good M. Effect of relaxation and music on postoperative pain: a review // *J. Adv. Nurs.* – 1996. – Vol. 24, № 5. – P. 905–914.
 25. Griffiths J. D., Middle J. V., Barron F. A. et al. Transversus abdominis plane block does not provide additional benefit to multimodal analgesia in gynecological cancer surgery // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 111, № 3. – P. 797–801.
 26. Gupta A., Perniola A., Axelsson K. et al. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99, № 4. – P. 1173–1179.
 27. Hafizoglu M. C., Katircioglu K., Ozkalkanli M. Y. et al. Bupivacaine infusion above or below the fascia for postoperative pain treatment after abdominal hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 107, № 6. – P. 2068–2072.
 28. Hannibal K., Galatius H., Hansen A. et al. Preoperative wound infiltration with bupivacaine reduces early and late opioid requirement after hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 1996. – Vol. 83, № 2. – P. 376–381.
 29. Hariharan S., Moseley H., Kumar A. et al. The effect of preemptive analgesia in postoperative pain relief – a prospective double-blind randomized study // *Pain. Med.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 49–53.
 30. Hedges A., Wadsworth J., Turner P. A double-blinded comparison of nefopam and placebo in postoperative pain // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1978. – Vol. 5, № 8. – P. 614–617.
 31. Hegi T. R., Bombeli T., Seifert B. et al. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 4. – P. 523–531.
 32. Ilias W., Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol // *Br. J. Clin. Pract.* – 1996. – Vol. 50, № 4. – P. 197–202.
 33. Ittichaikulthol W., Virankabuttra T., Kunopart M. et al. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2009. – Vol. 92, № 10. – P. 1318–1323.

34. Jankovic Z. Transversus abdominis plane block: the holy grail of anaesthesia for (lower) abdominal surgery // *Periodicum Biologorum*. – 2009. – Vol. 111, № 2. – P. 203–208.
35. Jokela R. M., Ahonen J. V., Tallgren M. K. et al. The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 2. – P. 607–615.
36. Jorgensen H., Fomsgaard J. S., Dirks J. et al. Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 87, № 5. – P. 727–732.
37. Jorgensen H., Fomsgaard J. S., Dirks J. et al. Effect of peri- and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 87, № 4. – P. 577–583.
38. Jorgensen H., Fomsgaard J. S., Dirks J. et al. Effect of continuous epidural 0.2% ropivacaine vs 0.2% bupivacaine on postoperative pain, motor block and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 84, № 2. – P. 144–150.
39. Karaman S., Kocabas S., Uyar M. et al. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy // *Advances in Therapy*. – 2006. – Vol. 23, № 2. – P. 295–306.
40. Kim K. S., Nam Y. M. The analgesic effects of capicum plaster at the Zusanli point after abdominal hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 103, № 3. – P. 709–713.
41. Kvalsvik O., Borchgrevink P. C., Hagen L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2003. – Vol. 47, № 4. – P. 451–456.
42. Lenz H., Sandvik L., Qvigstad E. et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 4. – P. 1279–1283.
43. Lowenstein L., Zimmer E. Z., Deutsch M. et al. Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for abdominal hysterectomy pain management // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 136, № 2. – P. 239–242.
44. Mathiesen O., Rasmussen M. L., Dierking G. et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 227–235.
45. McDonnell J. G., O'Donnell B. D., Farrell T. et al. Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation // *Reg. Anesth. Pain. Med.* – 2007. – Vol. 32, № 5. – P. 399–404.
46. Moon Y. E., Lee Y. K., Lee J. et al. The effects of preoperative intravenous acetaminophen in patients undergoing abdominal hysterectomy // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 284, № 6. – P. 1455–1460.
47. Ng A., Parker J., Toogood L. et al. Does the opioid-sparing effect of rectal diclofenac following total abdominal hysterectomy benefit the patient? // *British. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 88, № 5. – P. 714–716.
48. Nilsson U. The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review // *AORN J.* – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 780–807.
49. O'Hara D. A., Fragen R. J., Kinzer M. et al. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of post-operative pain // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1987. – Vol. 41, № 5. – P. 556–561.
50. Oriola F., Toque Y., Mary A. et al. Bilateral ilioinguinal nerve block decreases morphine consumption in female patients undergoing nonlaparoscopic gynecologic surgery // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 3. – P. 731–734.
51. Parker R. K., Holtman B., Smith I., White P. F. Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Effect of analgesic requirement and surgical outcome // *Anesthesiology*. – 1994. – Vol. 80, № 1. – P. 6–12.
52. Rafi A. N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle // *Anaesthesia*. – 2001. – Vol. 56, № 10. – P. 1024–1026.
53. Sandler A. N., Baxter A. D., Katz J. et al. A double-blinded, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. Analgesic, respiratory, and pharmacokinetic effects // *Anesthesiology*. – 1994. – Vol. 81, № 5. – P. 1169–1180.
54. Santawat U., Pongraweewan O., Rushatamukayanunt P. et al. Can ketamine potentiate the analgesic effect of epidural morphine, preincisional or postincisional administration? // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2002. – Vol. 85, № 3. – P. 1024–1030.
55. Sevarino F. B., Naulty J. S., Sinatra R. et al. Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic surgery // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 77, № 3. – P. 463–466.
56. Shin H.-J., Kim S. T., Yim K. H. et al. Preemptive analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing gynecologic surgery via a transverse lower abdominal skin incision // *Korean. J. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 61, № 5. – P. 413–418.
57. Thompson J. P., Sharpe P., Kiani S. et al. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 84, № 2. – P. 151–154.
58. Tiippana E. M., Vesa K. H., Kontinen K. et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 6. – P. 1545–1556.
59. Tsang H. C., Lam C. S., Chu P. W. et al. A randomized controlled trial of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation for managing posthysterectomy pain // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2011. – 2011:276769. doi: 10.1155/2011/276769.
60. Turan A., White P. F., Karamanlioglu B. et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 102, № 1. – P. 175–181.
61. Tverskoy M., Oz Y., Isakson A., et al. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 78, № 2. – P. 205–209.

62. Unlugenc H., Vardar M. A., Tetiker S. A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine, and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106, № 1. – P. 309–312.
63. Vallejo M. C., Edwards R. P., Shannon K. T. et al. Improved bowel function after gynecological surgery with epidural bupivacaine-fentanyl than bupivacaine-morphine infusion // *Can. J. Anesth.* – 2000. – Vol. 47, № 5. – P. 406–411.
64. Wang F. Z., Shen X. F., Xu S. Q. et al. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Vol. 61, № 6. – P. 1198–1205.
65. Wattwil M., Thoren T., Hennerdal S. et al. Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy // *Anesth. Analg.* – 1989. – Vol. 68, № 3. – P. 353–358.
66. White P. F. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 5 – P. 5–22.
67. Wu C. L., Raja S. N. Treatment of acute postoperative pain // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377, № 9784. – P. 2215–2225.