

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616-089.168.1-089.5

В.А.Волчков, И.В.Мосин, О.Н.Титова, М.Ю.Шиганов, А.В.Седнев, А.Я.Бедров

ПОДХОДЫ К УСТРАНЕНИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

Кафедра госпитальной хирургии № 1 (зав. — академик РАМН проф. Н.А.Яицкий) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ключевые слова: послеоперационная боль, аналгезия.

Лечение больных в послеоперационном периоде до настоящего времени является актуальной проблемой клинической хирургии, анестезиологии и реаниматологии. Сложность данной проблемы заключается в том, что специалистам приходится сталкиваться с решением многочисленных задач, важное место среди которых занимает послеоперационное обезболивание. Более полувека назад наши предшественники указывали на неудовлетворительное послеоперационное обезболивание у большого числа пациентов [21]. «...Проблема послеоперационной боли так сложна, а объём литературы по этой теме так обширен, что будет самонадеянным пытаться представить исчерпывающие данные в одной публикации. ...Во многих случаях лечение боли значительно снижает смертность после операции...». Эти слова были произнесены в 1961 г. В.Р.Дж.Симпсон и Дж.Паркхаус [26], но они злободневны и сейчас.

Послеоперационную боль можно характеризовать как положительную физиологическую потребность с развитием механизмов, позволяющих уйти от травмирующего воздействия либо значительно снизить его эффект. Она служит предупреждением о надвигающемся повреждении ткани и посылает сигнал о необходимости заживления раны и выздоровления больного. В этом проявляется суть послеоперационной боли, как одного из вариантов острой боли с ожидаемым и предсказуемым исходом. Её необходимо лечить, руководствуясь тем, что она ограничена периодом восстановления, следующим за операцией [16].

Послеоперационная боль зависит от биопсихосоциального комплекса человека. Следовательно, интенсивность, длительность и последствия могут отклоняться от предполагаемого течения острого периода из-за различий в индивидуальных проявлениях, т. е. одна и та же операция ведёт к различным исходам у разных больных, хотя функционально достигнуты одинаковые результаты. Молодой возраст и повышенная масса тела представляют факторы риска для развития выра-

женной боли и послеоперационной невралгии после мастэктомии, аортокоронарного шунтирования, флебэктомии и грыжесечения [цит. по 22]. Выявлено, что сразу после хирургического вмешательства на легких на боль жаловались 59% пациентов, а через 1 мес после торакотомии уже 70% больных испытывают постоянные боли, при этом 14% — интенсивного характера.

Адекватная аналгезия занимает ключевое положение в комплексе реабилитации больных после операций, предотвращая развитие многих патологических сдвигов в организме. Общеизвестно, что плохое обезболивание в послеоперационном периоде замедляет выздоровление больных и может служить причиной неудовлетворительных исходов хирургических вмешательств. Развитие боли происходит независимо от вида операции, различна только её интенсивность. Поэтому не оправдано игнорирование лечащими врачами проблемы эффективной послеоперационной аналгезии. Нельзя ждать, когда боль пройдет сама по себе.

Принято выделять психологические, анатомические, биохимические, иммунные и фармакологические компоненты послеоперационной боли [23].

Психологический компонент включает комплексное понимание пациентом значения и важности операции и связанных с ней событий, таких как осознанная и неосознанная адаптация к её исходу, связанные с ней последствия дома и на работе. Модуляция физического психического признаётся многими авторами, но плохо объясняется с точки зрения патофизиологии и не слишком учитывается при построении большинства послеоперационных схем терапии. Доказаны генетические и индивидуальные различия в восприятии боли, основанные на наследственных особенностях и реализуемых биохимическими и иммунными механизмами [24].

Анатомический компонент послеоперационной боли определяется особенностями повреждённых тканей, наносимых хирургом. При хирургических манипуляциях происходит местная травма органов и тканей при их выделении, удалении и проведении реконструктивных действий. Такое

повреждение тканей приводит к сдавлению, тракции, частичному или полному прерыванию, воспалению структур центральной и периферической нервной систем. Эмпирически можно оценить ожидаемую интенсивность и продолжительность послеоперационного болевого синдрома и, следовательно, потребность в лекарственных средствах исходя из вида и области хирургического вмешательства. Необходимо помнить, что хирургическое повреждение может накладываться на исходное наличие у пациента болей, связанных с основным заболеванием и сопутствующейотягощающей общесоматической патологией (сердечно-сосудистыми и лёгочными заболеваниями, травмой, кровопотерей, гипоксемией и пр.). Всё это вызывает дополнительные биохимические и иммунные изменения, утяжеляющие хирургический стресс-ответ.

Биохимический (эндокринно-метаболический) и *иммунный* (системно-воспалительный) компоненты очень тесно взаимосвязаны. После операции их изменения заключаются в усилении процессов катаболизма с мобилизацией субстратов энергии и задержке в организме воды и солей [25]. Начинаются данные процессы с центральных и периферических химических, цитокиновых и хемокиновых реакций в ответ на повреждение (разрушение) клеточных мембран, нейрональных структур и т.д. Некоторые из этих реакций напрямую обусловлены хирургической травмой и стимулируют продукцию веществ, ответственных за восстановление анатомического повреждения и заживления раны. При критическом балансе ряда биологически активных веществ может наблюдаться отрицательная картина течения послеоперационного периода. Так, например, гиперактивация симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной систем приводит к послеоперационной гипергликемии, что, в свою очередь, увеличивает вероятность нагноения раны и замедляет её заживление. Исходные нарушения кислотно-основного состояния, гипоксия, гипоксемия существенно изменяют ответные реакции нисходящих проводящих путей, вызывающих модуляцию и ингибирование ноцицептивной импульсации. Повышенная концентрация медиаторов воспаления (калий, серотонин, брадикинин, гистамин, оксид азота, продукты циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты) и других биологически активных субстанций (субстанция Р, кальцитонин-высвобождающий белок, фактор роста нервов, нейротрофический глиальный фактор) вызывает периферическую сенсibilизацию с развитием первичной и вторичной гипералгезии путём активации различных рецепторов (NMDA и не-NMDA) [13].

На современном этапе арсенал фармакологических препаратов позволяет выработать чёткую тактику обезболивания в зависимости от вида хирургического вмешательства.

Фармакологический компонент послеоперационного периода включает в себя использование лекарственных препаратов и способов их введения, которые можно условно разделить на следующие группы.

Группа лекарственных средств, используемых для превентивного или паллиативного лечения. К ним относятся агонисты альфа₂-адренорецепторов, антагонисты NMDA-рецепторов, антиконвульсанты, нейролептики, бензодиазепины, каннабиноиды, кортикостероиды, GABA-агонисты и т.д. Особенностью данной группы препаратов, за исключением агонистов альфа₂-адренорецепторов, является отсутствие выраженного анальгетического эффекта в терапевтических дозах. Поэтому их используют в качестве дополнения к истинным анальгетикам [4].

Предлагается профилактический подход к защите пациента от действия операционной травмы путём назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) до операции [10, 12]. В 1988 г. P.D.Wall опубликовал экспериментальные данные о предупреждении боли предварительным (до операции) назначением опиатов [цит. по 16]. Механизм данного эффекта автор объяснял предотвращением центральной гиперсенсibilизации нейронов задних рогов спинного мозга за счёт блокады проведения ноцицептивных импульсов по медленно-проводящим С-волокам и предупреждением за счёт этого патологических нейропластических изменений в спинном мозге. Это предусматривает исключение вероятности перехода физиологической боли в патологическую (нейропатическую). В дальнейшем в экспериментальных и клинических условиях делалась попытка обосновать данный лечебный подход. Полученные результаты были противоречивы. Ряд авторов указывали на необходимость предупредительного назначения анальгетиков [20]. Другим специалистам не удалось получить убедительного подтверждения эффективности данной процедуры [16]. К сожалению, до сих пор в научной литературе нет данных о проведении комплексных масштабных, научно-обоснованных исследований, доказывающих возможности превентивной анальгезии и способных опровергнуть сомнение M.F.Ferrante [16] о том, что «концепция упреждающей анальгезии весьма соблазнительна, однако трудно представить, каким образом однократное назначение какого-либо агента способно предотвратить как морфологические, так и функциональные изменения в спинном мозге, индуцированные афферентными ноцицептивными воздействиями, вызванными операцией». Многие вопросы целесообразности и эффективности «pre-emptive analgesia» требуют дальнейшего научного поиска и решения. Возможно, что хорошая премедикация накануне операции является ничем иным как методом предупреждения развития выраженной послеоперационной боли.

В нашей практике НПВС (кеторолак, мова-лис) в инъекционных формах при отсутствии противопоказаний, главным из которых являлась возможность развития кровотечения, использовались у 48 больных после флэбектомий, грыжесечений, брюшно-полостных операций. Было подтверждено, что в монотерапии данные препараты эффективны при слабой боли, но не всегда купируют умеренный болевой синдром. Можно добиться успеха в лечении послеоперационной боли при сочетании НПВС с наркотическими анальгетиками или эпидуральной анальгезией.

Необходимо обратить внимание на сообщения о случаях развития молниеносной формы гепатита после использования парацетамола и содержащих его препаратов [2, 3] и повышение риска летального исхода у больных с острым инфарктом миокарда при лечении селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 [7]. На основании представленных клинических исследований, были внесены существенные коррективы в инструкции о применении НПВС, а считавшийся ранее перспективным селективный ингибитор циклооксигеназы-2 рофекоксиб (Vioxx) был добровольно изъят производителем с рынка всех стран мира в конце 2004 г.

Парентеральное введение опиатов остаётся наиболее часто используемым методом послеоперационной анальгезии, с учетом вызванных ими модуляции восприятия боли в центральной и периферической нервной системе [1]. Принцип обезболивания «по требованию пациента» не всегда удаётся осуществить в реальных условиях больничного отделения. При этом существует риск возникновения резких болей в интервалах между введением опиатов. Интенсивность болевого синдрома изменяется по кривой — от незначительной до выраженной. Применение морфина и бупренорфина ограничивается возможностью стойкого угнетения дыхания. Поэтому данные препараты рассматриваются как «резерв» при отсутствии эффекта от других наркотических анальгетиков [15].

Промедол в дозе 20 мг при внутримышечном введении вызывает умеренное обезболивание, длительностью от 3 до 8 ч. Мы исследовали действие промедола у 42 больных с хирургическим лечением рубцовых стенозов трахеи. У этой категории пациентов в послеоперационном периоде на первом плане находится поддержание проходимости дыхательных путей и состоятельность хирургического анастомоза. Послеоперационный болевой синдром не носит интенсивного характера. Умеренное обезболивание, небольшая седация и отсутствие в послеоперационном периоде выраженного угнетения дыхания при использовании промедола обеспечивают стабильные параметры газообмена и гемодинамики больных после хирургического лечения рубцовых стенозов трахеи.

Трамадол (трамал) — опиоидный анальгетик, агонист опиатных мю-, каппа- и дельта-рецепторов, включен в список «Сильнодействующих и

ядовитых веществ» [17]. Предлагается использовать его для лечения послеоперационной боли любой интенсивности. Наш опыт применения у больных после торакальных операций указывает на неспособность трамадола эффективно купировать выраженный болевой синдром. Необходимо отметить хорошую способность препарата устранять возникший в ближайшем послеоперационном периоде мышечный тремор. Главными достоинствами трамадола можно считать наличие большого количества его лекарственных форм, низкую степень привыкания и минимальный наркогенный потенциал. Отмечается, что трамадол в высоких дозах или в комбинации с другими препаратами обладает способностью вызывать серотониновый синдром, который проявляется классической триадой: изменением познавательных-поведенческих способностей и реакций, дисфункцией вегетативной нервной системы и нейромышечными нарушениями [6].

Предотвращение ноцицептивной импульсации возможно путём преходящей деафферентации с помощью центральных нейроаксиальных блокад. При отсутствии противопоказаний эпидуральная анальгезия наиболее эффективна в предупреждении и лечении хирургического стресс-ответа [5, 27]. Несмотря на очевидные преимущества, использование эпидуральной блокады в послеоперационном периоде не превышает 8%. Всестороннее, научно обоснованное доказательство возможностей и успеха данного метода обезболивания позволит расширить его использование [14].

Анализ литературы свидетельствует, что не решен вопрос интегральной оценки болевых синдромов, которая позволила бы в любой популяции предсказать их распространенность и последствия [16]. Такая оценка в клинической практике обычно подменяется сравнением отдельных показателей гомеостаза с должными величинами здоровых людей. Из-за малочисленности работ по комплексной оценке функционального состояния пациентов с послеоперационным болевым синдромом трудно сопоставить результаты об эффективности различных методов анальгезии.

Нами изучено влияние эпидуральной анальгезии комбинацией местных анестетиков с промедолом на кардиореспираторную и нейрогуморальную системы пациентов, перенесших операции на лёгких, органах желудочно-кишечного тракта, брюшном отделе аорты и почках [9]. Хирургические вмешательства выполнены у 141 больного, которые в зависимости от метода послеоперационного обезболивания были разделены на 2 группы: 1-я — с внутримышечными инъекциями промедола (n=58), 2-я — с эпидуральным введением комбинации местных анестетиков (лидокаина 1,1–1,5 мг/кг, бупивакаина 0,1–0,3 мг/кг или ропивакаина 0,2–0,4 мг/кг) с промедолом 10–20 мг (n=83). Средний возраст больных составил (55±8) лет.

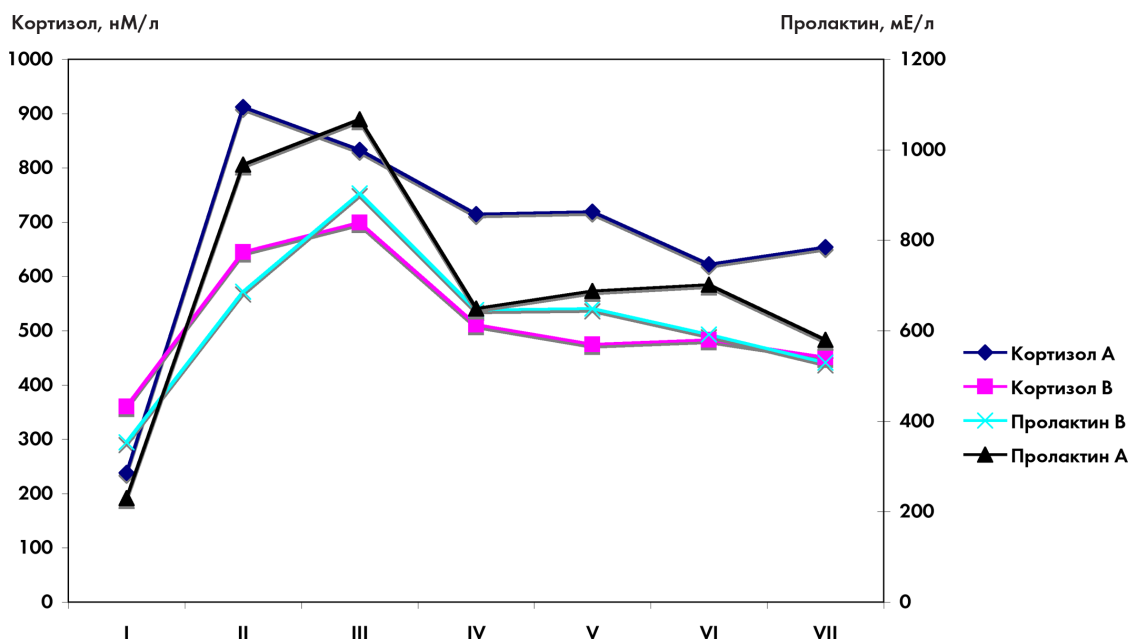
Был определен рациональный перечень методов оперативного и интегративного контроля функционального состояния больных и оценки эффективности противоболевой терапии. Все методы были разделены на две группы. Первая — методы с использованием современной аппаратуры, дающие объективную оценку, и вторая — методы с высоким удельным весом субъективной оценки. Интегральную реографию тела, спирографию выполняли на комплексе «Диамант», иммуноферментными методами выявляли концентрацию пролактина и кортизола в плазме крови и норадреналина в моче, общепринятые методы применяли для определения показателей КОС и напряжения газов крови, клинических и биохимических параметров крови. Использовали опросники и шкалы субъективной оценки боли, которые рекомендованы экспертами ВОЗ.

Показано, что обширные брюшно-полостные хирургические вмешательства сопровождаются активацией симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной систем, что проявляется прессорными сдвигами в системе кровообращения, нарушением процессов микроциркуляции, гиперкоагуляцией, гиперферментемией, повышением концентрации пролактина и кортизола в крови, увеличением экскреции норадреналина с мочой, ацидозом. Хирургическая травма приводит к существенному ограничению экскурсии грудной клетки из-за повреждения диафрагмы, мышц груди и брюшного пресса с ухудшением функции внешнего дыхания [9, 18].

В ходе проведенной статистической обработки полученных результатов с помощью однофак-

торного дисперсионного анализа была выявлена существенная степень воздействия вида аналгезии на показатели, в первую очередь, кардиореспираторной и нейроэндокринной систем, системы воспалительного ответа. Результаты проведенного клинического исследования указывали на неодинаковый вклад различных механизмов адаптации к послеоперационной боли в зависимости от вида аналгезии и этапа наблюдения. Для выявления совокупности наиболее существенных показателей, характеризующих болевой синдром, был проведен линейный дискриминантный анализ, позволивший сравнить состояние пациентов по исследуемым признакам на отдельных этапах наблюдения при внутримышечном и эпидуральном обезболивании. При анализе полученных результатов к наиболее значимым показателям, характеризующим послеоперационную боль, были отнесены показатели центральной гемодинамики, сопряжения внешнего дыхания и кровообращения, КОС, системы воспалительного ответа, гормональной системы, углеводного обмена. Факторный анализ подтвердил системную организацию этих показателей и высокую степень их структурирования (71%). Функциональное состояние больных в зависимости от вида аналгезии и этапа наблюдения описано дискриминантными функциями, которые могут быть использованы для оценки степени риска развития выраженного послеоперационного болевого синдрома и его интенсивности [8].

Сопоставление исследуемого комплекса показателей показало значительное преимущество эпидуральной аналгезии перед внутримышечным обезболиванием. По сравнению с больными кон-



Динамика кортизола и пролактина больных после брюшно-полостных операций при проведении внутримышечной (А) или эпидуральной (В) аналгезии.

Этапы наблюдения: I — дооперационные показатели; II — сразу после операции; III — на фоне послеоперационной боли; IV — 1-е сутки; V — 2-е сутки; VI — 3-е сутки; VII — 5-е сутки после операции.

трольной группы у пациентов при использовании эпидуральной аналгезии определяли более низкие плазменные концентрации пролактина и кортизола, меньше выделялось норадреналина с мочой (рисунок). Эпидуральная аналгезия предупреждала стрессорные сдвиги кровообращения. Более сохранной оставалась функция внешнего дыхания, что подтверждалось не только данными спирометрии, но и показателями интегральной реографии (коэффициентом резерва и показателем напряженности дыхания), не требующих при регистрации проведения форсированных дыхательных маневров. Например, разница величины коэффициента резерва, позволяющего оценить состояние кровообращения с учётом индивидуальных особенностей больного и полноценностью гемодинамической компенсации нарушений функции внешнего дыхания, в сравниваемых группах с 1-х по 5-е сутки составила 11–15%. Это указывает, с одной стороны, на лучшие резервные возможности и меньший дефицит гемодинамического обеспечения у пациентов с эпидуральной аналгезией, с другой стороны — на более выраженные вентиляционные нарушения у пациентов с внутримышечным введением промедола.

У пациентов обеих групп отмечали односторонние сдвиги в системах, регулирующих реактивные воспалительные изменения, возникающие в ответ на операцию (увеличение СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, нейтрофилёз с появлением незрелых форм гранулоцитов), однако степень выраженности данных процессов существенно различалась в группах сравнения. Величина лейкоцитарного индекса интоксикации, как косвенного маркера развившегося эндотоксикоза, в группе с внутримышечным введением промедола превышала аналогичное значение в группе больных с эпидуральной аналгезией с 1-х по 5-е сутки на 136–320%. Эпидуральная аналгезия сопровождалась менее выраженным повышением АСТ и АЛТ, которые отражают целостность клеточных мембран гепатоцитов, кардиомиоцитов и скелетных миоцитов.

Для каждого этапа наблюдения и вида аналгезии методом множественного регрессионного анализа были построены линейные регрессионные модели, отражающие зависимость целостной оценки состояния организма от комплексной характеристики исследуемых систем. Так, например, при внутримышечной или эпидуральной аналгезии на 3-и послеоперационные сутки выраженность боли определялась регрессионными функциями, с помощью которых были рассчитаны конкретные значения для каждого пациента. Последующий анализ гистограммы позволил выделить следующие диапазоны выраженности послеоперационного болевого синдрома: боль отсутствует или незначительная (зелёная зона) — 4,20–7,90 усл. ед., умеренно выраженная боль (жёлтая зона) — 7,91–8,27 усл. ед., выраженная боль (красная зона) — 8,28 усл. ед. и выше.

Сравнение частоты развития интенсивного болевого синдрома у пациентов после обширных брюшно-полостных операций при внутримышечной и эпидуральной аналгезии выявило, что незначительная боль имела место у 31% больных с внутримышечным обезболиванием и 75% пациентов с эпидуральной аналгезией; умеренно выраженная — у 54% и 18%, а выраженная — у 15% и 7% соответственно.

Неадекватная противоболевая терапия являлась прямой или косвенной причиной более частого развития кардиореспираторных, желудочно-кишечных и почечных осложнений у больных с парентеральным обезболиванием. У пациентов с использованием эпидуральной аналгезии по сравнению с больными контрольной группы в послеоперационном периоде фиксировали раннее восстановление перистальтики кишечника и отсутствие случаев развившегося пареза, реже развивались легочные осложнения, нарушения сердечного ритма, образование стрессовых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Положительное действие симпатической блокады на средне- и нижнегрудном уровнях позвоночника приводит к усилению тонической активности и улучшению перистальтики желудочно-кишечного тракта из-за преобладания влияния п. vagus, не подвергающегося влиянию эпидуральной аналгезии. Десимпатизация улучшает состояние анастомозов, так как приводит к увеличению кровотока в органах желудочно-кишечного тракта [11, 15].

Полученные результаты свидетельствуют, что эпидуральная аналгезия комбинацией местных анестетиков с промедолом наиболее полно соответствует современным представлениям эффективного послеоперационного обезбоживания. Количество ежедневно расходуемого промедола было меньше на 45–72% в группе больных с эпидуральной аналгезией местными анестетиками и промедолом. Комбинации промедола с бупивакакаином или ропивакакаином были сопоставимы по длительности аналгезии (6–8 ч) и значительно превосходили сочетание с лидокаином.

В проведённом исследовании не отмечено осложнений, связанных с продлённой эпидуральной аналгезией, включая преходящие неврологические нарушения из-за использования местных анестетиков и промедола. Нами были выполнены патоморфологические исследования препаратов спинного мозга и спинномозговых ганглиев у 7 умерших больных, которым прижизненно эпидурально вводили местные анестетики (лидокаин или бупивакаин) или комбинацию местных анестетиков с фентанилом (промедолом). Обнаружены односторонние гистопатологические изменения нейронов исследованных нервных структур, более выраженные в области эпидурального введения местных анестетиков и опиатов. Отсутствуют выраженные некробиотические изменения в спинном мозге и спинномозговых ганглиях, что указывает на щадящее воздействие

эпидурально вводимых лекарственных средств на окружающие ткани [9].

В литературе сообщается о возникновении различных неврологических осложнений при использовании центральных нейроаксиальных методов анальгезии [19]. Они возникают из-за технических погрешностей или агрессивного воздействия применяемых препаратов на чрезвычайно чувствительную нервную ткань. Причиной нейротоксического действия препаратов считается низкий рН растворов, добавление к ним стабилизаторов и адъювантов. Учитывая опасность возникновения неврологических осложнений при проведении эпидуральной анальгезии, мы рекомендуем:

- тщательно проводить отбор больных для выполнения эпидуральной анестезии/анальгезии;
- применять в повседневной клинической практике разрешенные для эпидурального введения лекарственные средства;
- предотвращать попадание детергентов в раствор вводимых эпидурально препаратов, предназначенных для обработки кожных покровов, оборудования и инструментов;
- использовать наименьшие эффективные концентрации и объемы вводимых эпидурально препаратов;
- исключить или существенно ограничить применение адъювантов, выраженно меняющих физико-химические свойства местных анестетиков.

Представленный обзор, содержащий в том числе результаты собственных исследований, обобщает лишь часть данных, посвященных поиску путей оптимизации лечения послеоперационных болевых синдромов. Существуют и другие лекарственные схемы, предусматривающие использование антиферментных препаратов или антагонистов NMDA-рецепторов, новые способы анальгезии, контролируемой больным. Продуманная тактика обезболивания позволяет избежать излишней лекарственной нагрузки на больных, особенно с высокой степенью риска по сопутствующей патологии или развития осложнений при их ведении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Рациональное использование методов клинической фармакологии при назначении обезболивающих средств должно предусматривать индивидуальную лечебную тактику в отношении каждого больного в зависимости от вида хирургического вмешательства и психофизиологических особенностей пациента. Адекватная анальгезия приближает хирургию, анестезиологию и реаниматологию к решению проблемы качественной и быстрой послеоперационной реабилитации пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов // Русск. мед. журн.—2003.—Т. 11, № 5.—С. 315–724.
2. Астахова А.В., Брайцева Е.В. Парацетамол: предостережение в инструкции // Безопасность лекарств и фармнадзор.—2006.—№ 1.—С. 14.

3. Астахова А.В., Каркищенко В.Н. Лекарственные поражения печени и их диагностика // Безопасность лекарственных средств.—2005.—№ 1.—С. 11–20.
4. Бараш П.Д., Куллен Б.Ф., Стэллинг Р.К. Клиническая анестезиология.—М.: Мед. лит., 2004.—С. 440–448.
5. Бокерия Л.А. Multa et multum // Анест. и реаниматол.—2006.—№ 3.—С. 4–6.
6. Брайцева Е.В. Серотониновый синдром, вызываемый лекарственными средствами // Безопасность лекарственных средств.—2005.—№ 1.—С. 7–8.
7. Брайцева Е.В., Астахова А.В. НПВС при инфаркте миокарда: летальные исходы // Безопасность лекарств и фармнадзор.—2006.—№ 1.—С. 17.
8. Волчков В. А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии: Учебное пособие.—М.: МЕДпресс-информ, 2006.—320 с.
9. Волчков В.А. Оптимизация лечения выраженных послеоперационного, ишемического и поясничного корешкового болевых синдромов методом эпидуральной анальгезии: Дис. ...д-ра мед. наук.—СПб., 2003.—476 с.
10. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю. Послеоперационная анальгезия // Русск. мед. журн.—2003.—Т. 11, № 12.—С. 707–713.
11. Забродин О.Н. Фармакологические и медицинские аспекты учения о нервной трофике в свете исследований С.В. Аничкова и его школы // Российск. медико-биологический вестн. им. акад. И.П.Павлова.—2004.—№ 1–2.—С. 208–216.
12. Лебедева Р.Н., Никода В.В., Маячкин Р.Б. Проблема адекватного обезболивания в послеоперационном периоде // Анест. и реаниматол.—1999.—№ 5.—С. 66–69.
13. Морган Д.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. Кн. 1: Пер. с англ.—М.—СПб.: Изд-во БИНОМ—Невский Диалект, 1998.—С. 358–413.
14. Овечкин А.М. Как защитить пациента от хирургической агрессии? // www.rusanesth.com.—2004.—6 с.
15. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В. и др. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии. Проблема выбора // Анест. и реаниматол.—2006.—№ 4.—С. 12–16.
16. Послеоперационная боль: Руководство.—Пер. с англ. / Под ред. Ф.М.Ферранте, Т.Р.Вейд—Бонкора.—М.: Медицина, 1998.—640 с.
17. Регистр лекарственных средств России.—14-й вып. / Гл. ред. Г.Л.Вышковский.—М.: РЛС, 2006.—1392 с.
18. Секреты анестезии / Джеймс Дюк.—Пер. с англ. / Под общ. ред. А.П.Зильбера, В.В.Мальцева.—М.: МЕДпресс-информ, 2005.—С. 468–475.
19. Auroy Y., Narchi P., Messiaha A. et al. Serious complications related to regional anesthesia // Anesthesiology.—1997.—Vol. 87, № 3.—P. 479–486.
20. Cousins M.J., Siddall P.J. Postoperative pain: imbibation of peripheral and central sensitization // Ann. XI-th World Congr. Anaesth.—1999.—P. 73–81.
21. Dittrick H. The pain clinic // Anesthesia and analgesia.—1950.—Vol. 15, № 1.—P. 60.
22. Eisenberg E. Post-surgical neuralgia // Pain.—2004.—Vol. 111, № 1–2.—P. 3–7.
23. Mather L.E. Pathophysiology of postoperative pain // Ann. Franc. Anesth. Rean.—2003.—Vol. 22, № 3.—P. L17–L26.
24. Palermo T.M., Chambers C.T. Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: an integrative approach // Pain.—2005.—Vol. 119, № 3.—P. 1–4.
25. Prigent H., Maxime V., Annane D. Stress and hormones // Ann. Franc. Anesth. Rean.—2003.—Vol. 22, № 3.—P. C016c–C031c.
26. Simpson B.R.J., Parkhouse J. The problem of postoperative pain // Br. J. Anaesth.—1961.—Vol. 33, № 5.—P. 336–344.
27. van Zundert A. Preoperative rehabilitation // Ann. Franc. Anesth. Rean.—2003.—Vol. 22, № 3.—P. C012a–C016a.

Поступила в редакцию 09.11.2006 г.