

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ АНАЛЬГЕТИКА «БУПРАКСОН»

А. В. Щеголев, А. Г. Климов, А. Г. Калинин, А. Н. Грицай

## POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH THE ANALGESIC BUPRAXONE

A. V. Shchegolev, A. G. Klimov, A. G. Kalinin, A. N. Gritsai

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

В статье представлены результаты исследования эффективности послеоперационного обезбоживания сублингвальной таблетированной формой бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг, её влияние на дыхание, гемодинамику и на эмоциональную сферу пациентов.

*Ключевые слова:* послеоперационное обезбоживание, сублингвальные таблетированные анальгетики.

The paper gives the results of investigating the efficiency of postoperative analgesia with a buprenorphine 0.2 mg + naloxone 0.2 mg sublingual tablet and its effect on respiration, hemodynamics, and emotional state in patients.

*Key words:* postoperative analgesia, sublingual analgesic tablets.

В последние годы существенно возрос интерес к проблеме послеоперационной боли и способам её устранения [2, 3, 12, 13]. Это обусловлено тем, что, несмотря на значительный арсенал средств и методов, которыми располагает современная анестезиология, качество послеоперационного обезбоживания в настоящее время не всегда является достаточно удовлетворительным [10, 12, 13, 16, 25, 26, 32]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что около 40% пациентов в послеоперационном периоде испытывают боли различной интенсивности [22, 31].

В течение многих десятилетий для борьбы с послеоперационной болевой импульсацией с целью блокады ноцицептивных реакций широко применяют наркотические и ненаркотические анальгетики [1, 4, 6, 8, 14, 15, 18]. Оказывая выраженный анальгетический эффект, они не приводят к заметным нарушениям гемодинамики. Однако при определённых дозировках их введение, как правило, сопровождается нарушением лёгочной вентиляции, понижением тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, ослаблением перистальтики, торможением секреторной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и другими нежелательными эффектами [5, 14, 19, 20, 29]. В целом можно констатировать, что пока ни один из них не лишён побочных эффектов [20, 21, 23, 27, 28].

Неадекватное послеоперационное обезбоживание способствует развитию патологических симптомокомплексов со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной

(ЦНС), свёртывающей систем, ЖКТ [8, 9, 13]. Интенсивная и длительная ноцицептивная стимуляция сегментарных и супрасегментарных структур ЦНС может являться причиной формирования послеоперационных хронических болевых синдромов, по сути своей являющихся ятрогенными [13]. F. Perkins и H. Kehlet подсчитали, что частота хронического болевого синдрома при малых и операциях средней травматичности достигает 35–45% [30].

В большинстве развитых стран послеоперационное обезбоживание осуществляется в соответствии с принятыми национальными и международными стандартами. По ряду причин они не могут быть полностью приняты на вооружение в Российской Федерации. Тем не менее в определённой степени можно руководствоваться международными рекомендациями, в частности «Acute Pain Management: Scientific Evidence» (2005), суммировавшими данные доказательной медицины об эффективности различных средств и методов послеоперационной анальгезии, а также европейским руководством «Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice» (2005).

Российских статистических данных по частоте использования тех или иных методов послеоперационного обезбоживания практически нет. По данным опроса, проведённого независимой компанией в сентябре 2004 г. среди врачей хирургических специальностей в ряде крупных городов России (313 человек), наиболее часто назначаемым инъекционным анальгетиком для послеоперационного обезбоживания является метамизол натрия (34%).

Второе место по частоте назначения занимает три-меперидин (20%). Для сравнения: аналогичный опрос, проведённый среди участников конгресса «Евроанестезия-2005» (Вена, 2005), дал следующие результаты: 1) морфин (73%), 2) парацетамол для внутривенного введения (61%).

По данным беспрецедентного по масштабности мультицентрового исследования PATNOS (2005 г.), включившего 1 540 клиник Западной Европы, для послеоперационного обезболивания чаще всего применяют неопиоидные анальгетики (72%), а также продлённую эпидуральную анальгезию (66%) [13].

Одним из перспективных направлений послеоперационного обезболивания является использование сублингвальной формы анальгетика. Принцип приёма под язык довольно прост. Когда химическое вещество вступает в контакт со слизистой оболочкой полости рта, то вещество всасывается в эпителий внизу языка. На этом участке языка высокая плотность кровеносных сосудов и, как результат, путём проникновения вещество быстро вводится в венозное кровообращение, которое возвращает кровь в сердце, и затем идёт в артериальное кровообращение по всему организму. Напротив, вещества, проходящие через кишечник, подвержены «первому этапу обмена веществ» при их обработке в печени до того, как они разойдутся по всему телу [11].

Теоретически сублингвальный способ имеет определённое преимущество перед обычным оральным способом приёма препаратов. Этот путь зачастую быстрее, и ввод лекарства в организм сублингвально гарантирует лишь, что вещество до поступления в кровоток вступит в контакт с ферментами в слюне. Лекарства, принимаемые другим путём (орально), вместо этого должны вынести экстремально неблагоприятную среду в ЖКТ. Это может означать, что высокий процент оригинального вещества наверняка будет разрушен большим числом ферментов в ЖКТ, подобно моноамину оксидазы или сильным кислотам, содержащимся в ней. Вдобавок, после всасывания ЖКТ, лекарство отправляется в печень, где оно может быть существенно разложено; это известно как «эффект первого прохода» лекарства в обмене веществ [7].

Одним из анальгетиков, который прошёл клиническую стадию испытаний, является сублингвальная таблетированная форма «бупраксон» (бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг) (производитель ФГУП «Московский эндокринный завод», Российская Федерация). При сублингвальном введении фармакологическое действие бупраксона определяется входящим в его состав бупренорфином. Бупренорфин – опиоидный анальгетик, полусинтетическое производное тебаина. Он относится к парциальным агонистам подтипа мю-опиатных рецепторов. По выраженности анальгетического

действия в эквивалентных дозах аналогичен морфину. Эффект препарата отличается достаточно медленным началом развития (через 1,5–2 ч после сублингвального приёма). Длительность обезболивающего эффекта превосходит продолжительность эффекта морфина и составляет 6–8 ч. Как парциальный агонист опиатных рецепторов, бупренорфин влияет на гладкую мускулатуру, хотя и в меньшей степени, чем морфин и другие опиаты. Также бупренорфин имеет меньший по сравнению с ними потенциал развития физической зависимости. В то же время активация мю-опиатных рецепторов определяет определённый аддитивный потенциал препарата.

Налоксон – блокатор опиатных рецепторов. Эффективно устраняет или ослабляет эффекты опиатов и опиоидов. Восстанавливает дыхание, уменьшает седативное и эйфоризирующее действие. Может вызывать «синдром отмены» опиатов при их предварительном введении с целью обезболивания пациентам или у наркозависимых людей, использующих опиатные анальгетики. Фармакологическое действие развивается только при парентеральном (внутривенном, внутримышечном, подкожном) пути введения. При сублингвальном пути введения плохо всасывается, имеет низкую биодоступность и практически не оказывает эффекта на организм.

При сублингвальном приёме таблетки бупраксона биодоступность входящего в её состав бупренорфина составляет около 50–55%, а налоксона – 3–6%.

После сублингвального приёма концентрация бупренорфина в плазме повышается относительно медленно. Максимальная концентрация в плазме после приёма 0,4 мг бупренорфина достигается в пределах от 2 до 4 ч и составляет в среднем 0,5 нг/мл (от 0,32 до 0,63 нг/мл). Бупренорфин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. На 96% связывается с белками плазмы крови. Объём распределения бупренорфина составляет 2,5 л/кг, что указывает на его активный захват тканями организма. Бупренорфин подвергается метаболизму в печени путём N-деалкилирования на системе ферментов цитохромов P-450 3A4 с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Основным метаболит – норбупренорфин – не обладает существенной анальгетической активностью. Период полувыведения бупренорфина из плазмы крови составляет 3–7 ч. Выведение метаболитов осуществляется с мочой (30%), калом (69%). Всего около 1% препарата выделяется в неизменённом виде.

Так как при сублингвальном введении налоксон имеет низкую биодоступность, всосавшиеся незначительные количества налоксона, входящего в состав бупраксона, не создают терапевтических концентраций в плазме крови, аналогичных тем,



которые определяются при парентеральном введении препарата, и не оказывают влияния на эффекты и метаболизм бупренорфина. Налоксон быстро метаболизируется в печени, подвергаясь прямой глюкуронизации до налоксон-3-глюкуронида, а также N-деалкилированию и восстановлению (по 6-оксогруппе). Период полувыведения налоксона составляет около 1 ч. Метаболиты выделяются преимущественно с мочой через почки.

В случае проглатывания бупраксона бупренорфин, входящий в его состав, быстро всасывается из ЖКТ в кровь, но основная его часть метаболизируется при первом прохождении через печень и не создаёт терапевтических концентраций в крови. Биодоступность бупренорфина при приёме внутрь составляет около 16%, что определяет низкую фармакологическую активность при этом пути введения. Налоксон практически не всасывается и не проявляет фармакологической активности при проглатывании. Отношение эффективности налоксона при оральном и парентеральном введении составляет 1 : 50.

Цель исследования – оценка качества обезболивания пациентов травматологического профиля наркотическим анальгетиком в виде сублингвальных таблеток. Задача – исследование эффективности послеоперационного обезболивания сублингвальной таблетированной формой бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг, её влияния на дыхание, гемодинамику и на эмоциональную сферу пациентов.

### Материалы и методы

В исследование включены 20 пациентов травматологического профиля (6 женщин и 14 мужчин), оперированных в клинике Военно-полевой хирургии и клинике травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова по поводу переломов костей голени.

Исследования выполняли на следующих этапах: I – до; II – через 30 мин; III – через 3 ч; IV – через 5 ч после назначения препарата в течение 3 суток.

Для оценки эффективности препаратов для купирования послеоперационного болевого синдрома применяли цифровую рейтинговую шкалу оценки боли от 1 до 10 баллов (от незначительной до нестерпимой боли). Для оценки субъективного восприятия пациентом боли использовали рейтинговую словесную шкалу оценки интенсивности болевого синдрома. Для оценки влияния сублингвальной таблетированной формы бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг на эмоциональную сферу и общее состояние пациенты заполняли шкалу самооценки самочувствия, активности и настроения на исследуемых этапах. Одновременно отвечали на вопросы стандартных опросников, оценивав-

ших выраженность седации пациента и степень вызываемой препаратом эйфории. Степень эйфории оценивали также по шкале, аналогичной ВАШ для оценки боли. Конечные значения этой шкалы соответствуют отсутствию эйфории (состоянию радостного возбуждения, приятного опьянения) при значении «0» до крайней степени выраженности ощущения эйфории. Больному предлагалось оценить степень интенсивности эйфории в момент исследования и сделать соответствующую отметку. Степень седации оценивали в баллах в зависимости от её выраженности.

Всем пациентам на исследуемых этапах осуществляли контроль частоты дыхательных движений (ЧДД), сердечных сокращений (ЧСС) и уровня систолического и диастолического артериального давления (АД).

Критерии включения в исследование: наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 лет; отсутствие тяжёлой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЦНС, ЖКТ, выраженных нарушений работы печени, почек; наличие болевого синдрома, вызванного операцией, интенсивность которого требует назначения анальгетиков; отсутствие в анамнезе данных, свидетельствующих о заболевании алкоголизмом, наркоманией, психическими заболеваниями; для женщин – отрицательный тест на беременность.

Основаниями для исключения из исследования являлись: нарушение протокола клинического исследования; получение данных о заболевании наркоманией или алкоголизмом; обнаружение сопутствующих заболеваний, не позволяющих использовать препараты (делающие их противопоказанными); для женщин – выявление беременности; необходимость назначения дополнительного обезболивания.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS. Данные уровня болевого синдрома в исследуемой группе на выделенных этапах представлены в виде медианы (Me) (квартиль 1 [Q1]; квартиль 3 [Q3]). Сравнение данных в подгруппах в пределах одной группы на этапах исследования представлено с помощью непараметрических методов для связанных выборок (критерий Вилкоксона). Сравнение данных между подгруппами в пределах одной группы на выделенных этапах исследования представлено с помощью непараметрических методов для несвязанных выборок (Манна – Уитни). Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Все обследуемые пациенты в ближайшем послеоперационном периоде оценивали выражен-

ность болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале оценки боли как «сильная боль» (табл. 1). Через 30 мин после приёма препарата боль становилась менее выраженной, и пациенты характеризовали боль как сильную умеренную. Через 3 ч после приема сублингвальной таблетированной формы бупренорфин 0,2 мг + налуксон 0,2 мг пациентами выраженность боли ещё больше уменьшилась и была охарактеризована как незначительная умеренная. Через 5 ч после приёма препарата боль несколько усилилась до умеренной, что было связано с окончанием анальгетического действия препарата. Наблюдаемые изменения выраженности болевого синдрома на фоне приёма сублингвальной таблетированной формы бупренорфин 0,2 мг + налуксон 0,2 мг совпадают с заявлением фирмы-производителя, согласно которому максимальная продолжительность обезболивающего действия препарата составляет 6 ч. На вторые сутки после операции боль до назначения препарата характеризовалась пациентами как умеренная. Через 30 мин боль характеризовалась как умеренная незначительная, через 3 ч как незначительная, через 5 ч как незначительная умеренная. На третьи сутки боль до назначения препарата характеризовалась как умеренная незначительная, через 30 мин после назначения препарата как незначительная умеренная, через 3 ч – незначительная, через 5 ч также как незначительная.

Эффективность анальгезии коррелировала с результатами мониторинга показателей гемодинамики и ЧДД. Анализ полученных результатов показал, что уровень ЧДД имеет статистически значимые различия в первые сутки при сравнении этапа до приёма препарата с этапом через 30 мин после приёма препарата ( $Z = -2,12$ ;  $p = 0,03$ );

Таблица 1

**Оценка выраженности болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале оценки боли**

| Сутки     | Этапы | Ме | (Q1,Q3)      | p                                      | Z                                        |
|-----------|-------|----|--------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| 1-е сутки | 1     | 6  | (5; 6,25)    | –                                      | –                                        |
|           | 2     | 4  | (4; 5)       | 0,01 <sup>1</sup>                      | -2,72 <sup>1</sup>                       |
|           | 3     | 3  | (2; 3,5)     | 0,01 <sup>1</sup>                      | -2,68 <sup>1</sup>                       |
|           | 4     | 4  | (4; 5)       | 0,01 <sup>1</sup>                      | -2,47 <sup>1</sup>                       |
| 2-е сутки | 5     | 4  | (3; 5,5)     | 0,01 <sup>1</sup>                      | -2,51 <sup>1</sup>                       |
|           | 6     | 3  | (2,25; 4,75) | 0,02 <sup>2</sup>                      | -2,27 <sup>2</sup>                       |
|           | 7     | 2  | (2; 3)       | 0,02 <sup>2</sup>                      | -2,39 <sup>2</sup>                       |
|           | 8     | 3  | (2,25; 4)    | 0,02 <sup>2</sup>                      | -2,43 <sup>2</sup>                       |
| 3-и сутки | 9     | 3  | (3; 4)       | 0,01 <sup>1</sup><br>0,02 <sup>2</sup> | -2,56 <sup>1</sup><br>-2,25 <sup>2</sup> |
|           | 10    | 3  | (2; 4)       | 0,06 <sup>3</sup>                      | -1,89 <sup>3</sup>                       |
|           | 11    | 2  | (1; 2)       | 0,02 <sup>3</sup>                      | -2,25 <sup>3</sup>                       |
|           | 12    | 2  | (2; 3)       | 0,04 <sup>3</sup>                      | -2,07 <sup>3</sup>                       |

Примечание здесь и в табл. 2: 1 – по сравнению с I этапом; 2 – по сравнению с V этапом; 3 – по сравнению с IX этапом.

при сравнении этапа до приёма препарата с этапом через 3 ч после приёма препарата ( $Z = -2,87$ ;  $p = 0,004$ ) и при сравнении этапа до приёма препарата с этапом через 5 ч после приёма препарата ( $Z = -2,13$ ;  $p = 0,03$ ). На вторые сутки уровень ЧДД имел статистически значимые различия только при сравнении на этапе до приёма препарата с этапом через 3 ч после приёма препарата ( $Z = -2,06$ ;  $p = 0,04$ ). На третьи сутки статистически значимые различия были получены при сравнении этапов до приёма препарата с этапом через 3 ч после приёма препарата ( $Z = -2,24$ ;  $p = 0,025$ ). Также были получены статистически значимые различия по этому показателю между этапами до приёма препарата в первые сутки с этапом до приёма препарата в третьи сутки ( $Z = -2,56$ ;  $p = 0,01$ ).

При анализе данных ЧСС были получены статистически значимые различия при сравнении в первые сутки этапа до приёма препарата с этапом через 30 мин ( $Z = -2,98$ ;  $p = 0,003$ ) и сравнении этапа до приёма препарата с этапом через 3 ч после приёма препарата ( $Z = -2,73$ ;  $p = 0,006$ ). Во вторые сутки статистически значимые различия были получены при сравнении этапа до приёма препарата с этапом через 30 мин ( $Z = -2,89$ ;  $p = 0,004$ ), с этапом через 3 ч ( $Z = -2,82$ ;  $p = 0,005$ ) и с этапом через 5 ч ( $Z = -2,04$ ;  $p = 0,04$ ) после приёма препарата.

Анализ показателей систолического АД выявил статистически значимое различие показателей только при сравнении во вторые сутки показателей этапа до приёма препарата с этапом через 3 ч после приема препарата ( $Z = -2,74$ ;  $p = 0,006$ ). При анализе данных уровня диастолического АД на всех этапах исследования статистически значимых различий между этапами исследования не получено.

Статистически значимая достоверность снижения выраженности болевого синдрома получена при сравнении выраженности боли до приёма препарата с последующими этапами в первые и вторые сутки исследования. В третьи сутки статистически значимое снижение выраженности боли отсутствовало при сравнении этапа до назначения препарата и через 30 мин после назначения препарата (9–10), что связано с низкой выраженностью болевого синдрома на третьи сутки назначения препарата.

Оценка самочувствия пациентов на этапах исследования и статистические данные сравнения самооценки самочувствия пациентов на различных этапах исследования представлены в табл. 2.

Представленные данные показывают, что пациентами дана средняя оценка самочувствия на всех этапах исследования, несмотря на высокий уровень болевого синдрома. Влияние качества обезболивания на самочувствие выявлено в статистически достоверных различиях, полученных при сравнении этапа до назначения препарата с этапом

**Таблица 2**  
**Оценка самочувствия пациентов на этапах исследования**

| Сутки     | Этапы | Me   | (Q1,Q3)      | Z                                        | p            |
|-----------|-------|------|--------------|------------------------------------------|--------------|
| 1-е сутки | 1     | 3,2  | (2,3; 4,2)   | —                                        | —            |
|           | 2     | 3    | (2,6; 4,3)   | -0,08 <sup>1</sup>                       | 0,94         |
|           | 3     | 3,2  | (2,6; 4,65)  | -0,61 <sup>1</sup>                       | 0,54         |
|           | 4     | 3,8  | (3,1; 4,5)   | -0,77 <sup>1</sup>                       | 0,44         |
| 2-е сутки | 5     | 3,7  | (3,2; 4,7)   | -2,39 <sup>1</sup>                       | 0,02         |
|           | 6     | 3,9  | (3,1; 5)     | -1,3 <sup>2</sup>                        | 0,19         |
|           | 7     | 4,2  | (3; 4,4)     | -0,31 <sup>2</sup>                       | 0,75         |
|           | 8     | 4    | (3,75; 4,45) | -0,07 <sup>2</sup>                       | 0,94         |
| 3-и сутки | 9     | 4,4  | (3,2; 5)     | -1,94 <sup>1</sup><br>-0,46 <sup>2</sup> | 0,05<br>0,65 |
|           | 10    | 4,5  | (3,2; 5,2)   | -1,16 <sup>3</sup>                       | 0,25         |
|           | 11    | 4,95 | (3,53; 5,8)  | -1,45 <sup>3</sup>                       | 0,15         |
|           | 12    | 4,7  | (3,85; 5,6)  | -1,01 <sup>3</sup>                       | 0,31         |

ми, свидетельствующими о фоновом обезболивании на вторые и третьи сутки послеоперационного периода. Это может свидетельствовать о том, что создаваемое бупраксоном фоновое обезбоживание оказывает благоприятное влияние на самочувствие пациентов, которое может определять удовлетворенность пациента проводимым лечением в целом.

Оценка степени выраженности эйфории у всех пациентов, принявших участие в исследовании, показала, что на всех этапах исследования при приеме препарата пациенты испытывали состояние «радостного возбуждения» и «приятного опьянения», что соответствовало 0 баллов по визуально-аналоговой шкале выраженности эйфории.

Таким образом, результаты проведенного исследования эффективности показали, что сублингвальная таблетированная форма бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг с высокой степенью достоверности уменьшает интенсивность боли при её оценке пациентами по цифровой рейтинговой шкале. Сильная боль уменьшалась через 3 ч до незначительной умеренной. Уменьшение ЧСС

и ЧДД на этих этапах исследования подтверждало анальгетический эффект бупраксона. В последующие дни исследования у пациентов, продолжавших принимать препарат, наблюдали меньшие значения исходной интенсивности боли, но также и её достоверное уменьшение после использования препарата.

Начало анальгетического эффекта констатировали через 30 мин после применения сублингвальной таблетированной формы бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг почти у трети участников исследования. Максимальное проявление анальгетического действия наблюдали через 3 ч после сублингвального приема препарата.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕЦИИ:

##### **Военно-медицинская академия**

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,  
д. 6, литер В.  
Тел.: 8 (812) 329-71-48.

##### **Щеголев Алексей Валериевич**

доктор медицинских наук, начальник кафедры  
анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: alekseischegolev@gmail.com

##### **Климов Алексей Григорьевич**

доктор медицинских наук, заместитель  
начальника кафедры анестезиологии и  
реаниматологии.  
Тел. 8 (812) 292-33-79.  
E-mail: alexklim1957@mail.ru

##### **Калинин Артем Геннадьевич**

клинический ординатор кафедры анестезиологии  
и реаниматологии.  
Тел. 8 (812) 292-33-79.  
E-mail: artem20-06@yandex.ru

##### **Грицай Александр Николаевич**

кандидат медицинских наук, преподаватель  
кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: 8 (812) 292-33-79.  
E-mail: Alexandernik71@gmail.com

#### Литература

- Басманов С. Н. Механизмы боли и анальгетики // Современные аспекты рационального обезбоживания в медицинской практике: практич. руководство. – Киев: Морион, 2000. – С. 20–23.
- Буров Н. Е. Анальгезия послеоперационного периода // Рус. мед. ж. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 1172–1177.
- Буров Н. Е. Применение анальгетиков в анестезиологии и реаниматологии // Рус. мед. ж. – 2005. – Т. 13, № 20. – С. 1340–1345.
- Бутров А. В. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением синтетических опиоидов и ненаркотических анальгетиков // Рус. мед. ж. – 2004. – Т. 12, № 24. – С. 27–33.
- Вейн А. М., Авруцкий М. Я. Боль и обезбоживание. – М., 1997. – 279 с.
- Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А. Современные аспекты терапии боли: опиаты // Качеств. клинич. практика. – 2001. – № 2. – С. 2–13.
- Кубынин А. Н., Пчелинцев М. В., Звартау Э. Э. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования тера-



- пни болевых синдромов // Рус. мед. ж. – 2007. – Т. 15, № 5. – С. 417–424.
8. Кукушкин М. Л., Решетняк В. К. Механизмы патологической боли // Боль и её лечение. – 1999. – № 11. – С. 2–6.
9. Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.
10. Лебедева Р. Н., Никода В. В., Маячкин Р. Б. Проблема адекватного обезболивания в послеоперационном периоде // Анестезиол. и реаниматол. – 1999. – № 5. – С. 66–69.
11. Машфорт М. Л., Купер М. Г., Кохен М. Л. и др. Боль и анальгезия: руководство для практикующих врачей; пер. с англ. А. Н. Редькин. – М.: Литтерра, 2004. – 488 с.
12. Овечкин А. М., Гнездилов А. В., Кукушкин М. Л. И др. Регионарная анестезия и профилактика послеоперационного болевого синдрома в ортопедии-травматологии // Боль и современные аспекты регионарной анальгезии: тез. докл. межобласт. научно-практ. конф. – Воронеж, 1999. – С. 28–29.
13. Овечкин А. М., Романова Т. Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // Рус. мед. ж. – 2006. – № 12. – С. 865–872.
14. Овечкин А. М., Морозов Д. В., Жарков И. П. Обезболивание и управляемая седация в послеоперационном периоде: реалии и возможности // Вестн. интенсив. терапии. – 2001. – № 4. – С. 1–12.
15. Овечкин А. М., Никода В. В. Европа против боли. Обзор материалов IV Конгресса Европейской Федерации международной ассоциации по изучению боли (EFIC) // Боль. – 2004. – № 3. – С. 69–72.
16. Осипова Н. А. Механизмы развития и принципы лечения острых и хронических болевых синдромов // Материалы I съезда анестезиологов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 92–94.
17. Погодин С. Ю., Субботин В. В., Ситников А. В. и др. Сравнение анальгетического действия метамизола натрия, парацетамола и кеторолака после малотравматичных оперативных вмешательств // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 6. – С. 12–16.
18. Попов А. С., Экстрем А. В. Современное послеоперационное обезболивание // Гл. врач Юга России. – 2006. – № 1. – С. 33–36.
19. Ферранте Ф. М., Вейд Бонкор Т. Р. Послеоперационная боль: руководство / пер. с англ. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.
20. Blake D. W., Chia P. H., Donnan G. et al. Preoperative assessment for obstructive sleep apnoea and the prediction of postoperative respiratory obstruction and hypoxaemia // Anaesth. Intens. Care. – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 379–384.
21. Copeland L. A., Zeber J. E., Pugh M. J. et al. Postoperative complications in the seriously mentally ill: a systematic review of the literature // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248, № 1. – P. 31–38.
22. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data // Br. J. Anaesth. – 2002. – Vol. 89. – P. 409–423.
23. Dragesund T., Raheim M. Norwegian psychomotor physiotherapy and patients with chronic pain: patients' perspective on body awareness // J. Physiother. Theory. Pract. – 2008. – Vol. 24, № 4. – P. 243–254.
24. Goucke R., Morris W. Лечение боли в странах с низким и средним уровнем доходов: просто смирился с этим? // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2011. – № 6. – С. 65–67.
25. Guardini I., Talamini R., Lirutti M. et al. The effectiveness of continuing education in postoperative pain management: results from a follow-up // J. Contin. Educ. Nurs. – 2008. – Vol. 39, № 6. – P. 281–288.
26. Harmer M., Davies K. The effect of education, assessment and a standardised prescription on postoperative pain management. The value of clinical audit in the establishment of acute pain services // Anaesthesia. – 1998. – Vol. 53. – P. 424–430.
27. Kehlet H., Wilkinson R. C., Fischer H. B. Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management // Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 149–159.
28. Mendelson D. Damages for pain and suffering in tort law // J. Law. Med. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 669–680.
29. Mogri M., Khan M. I., Grant B. J. et al. Central sleep apnea induced by acute ingestion of opioids // Clin. J. Pain. – 2008. – Vol. 133, № 6. – P. 1484–1488.
30. Perkins F., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 93. – P. 1123–1133.
31. Powell A. Rhetoric and reality on acute pain services in the UK: a national postal questionnaire survey // Br. J. Anaesth. – 2004. – Vol. 92, № 5. – P. 689–693.
32. Richmond C. E., Bromley L. M., Woolf C. J. Preoperative morphine pre-empted postoperative pain // Lancet. – 1993. – Vol. 342, № 8863. – P. 73–75.