СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

И.И. Хусаинова, А.Ж. Баялиева, М.К. Браун

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия

Высокое качество обезболивания после хирургических вмешательств является одним из условий успешной реабилитации пациентов. Механизмы послеоперационной боли изучаются и по настоящее время, а в практику все больше вводятся новые анальгетики и техники анестезии в зависимости от степени травматичности операций. Спектр оперативных вмешательств в онкогинекологии достаточно широк: от малоинвазивных лапароскопических операций до радикальных гистерэктомий с вовлечением здоровых тканей и удалением лимфатических узлов таза. Послеоперационная боль после радикальных гистерэктомий с интенсивностью более 6 баллов по ВАШ (визуально-аналоговой шкале) требует мультимодальной терапии боли. Неадекватное купирование острой боли ведет к переходу ее в хроническое состояние, связанное с нейрональными пластическими перестройками в центральной нервной системе. Данная статья, основываясь на данных, полученных в результате систематического анализа литературы в рамках PROSPECT (сотрудничества хирургов и анестезиологов ведущих стран мира в разработке рекомендации для конкретных процедур и манипуляции), посвящена оптимизации и новым принципам лечения послеоперационной боли.

- ***Ключевые слова:*** послеоперационная боль, сбалансированная мультимодальная анальгезия

Для корреспонденции: Баялиева Айнагуль Жолдошевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицины катастроф КГМУ, Казань, Россия; e-mail: bayalieva1@yandex.ru

Для цитирования: Хусаинова И.И., Баялиева А.Ж., Браун М.К. Современные подходы к лечению послеоперационной боли в онкогинекологии. Вестник интенсивной терапии. 2017;4:13–18. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-13-18

Поступила: 09.06.2017

MODERN POSTOPERATIVE PAIN TO THE TREATMENT APPROACHES IN ONCOGYNECOLOGY

I.I. Khusainova, A. Zh. Bayalieva, M.K. Browne

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Effective postoperative analgesia is one of the successful rehabilitation conditions. Mechanisms of postoperative pain have been being studied by now, and more new analgesics and anesthesia techniques are introduced. The range of surgical interventions in oncogynecology is wide: from minimally invasive laparoscopic operations to radical hysterectomies involving healthy tissues and removal of regional lymph nodes. Postoperative pain following radical hysterectomy with an intensity of more than 6 on visual analogue scale (VAS) requires multimodal pain therapy. Inadequate pain management leads to its transformation to a chronic condition, a neuropathic pain, associated with not fully reversible changes in patient's brain. This article is based on the results of a systematic literature review developed by PROSPECT (cooperation of surgeons and anaesthesiologists in developing guidelines for specific procedures and manipulations). It deals with optimization of pain management highlighting new post-operative care principles.

- ***Keywords:*** postoperative pain, balanced multimodal analgesia

For correspondence: Aynagul Zh. Bayalieva — Doct. of Med. Sci., Docent, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, disaster medicine of Kazan State Medical University, Kazan, Russia; e-mail: bayalieva1@yandex.ru

For citation: Khusainova II, Bayalieva AZh, Browne MK. Modern Postoperative Pain to the Treatment Approaches in Oncogynecology. Intensive Care Herald. 2017;4:13–18. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-13-18

Received: 09.06.2017

■■■

Ранняя послеоперационная боль помимо дискомфорта может вызвать серьезные последствия для пациента в позднем послеоперационном периоде. В ответ на операцию активируются эндокринно-метаболические и воспалительные процессы, ведущие к катаболизму и дисфункции органов [1–3]. Исторически монотерапия опиоидными анальгетиками не способна полностью блокировать стресс, вызванный хирургическим вмешательством (кроме очень высоких доз, требующих искусственной вентиляции), а ее ингибирующий эффект на желудочно-кишечный тракт вызывает длительную послеоперационную динамическую непроходимость кишечника, что противоречит задачам

хирургии [4–6]. Системное применение НПВП и парацетамола возможно после малотравматичных хирургических процедур, в частности, диагностического характера [7]. Однако эффективное обезболивание после обширных лапаротомных доступов должно обеспечивать блокирование афферентного входа боли на уровне ЦНС [2, 6, 8]. Блокировать афферентную передачу боли на уровне спинного мозга и предупредить развитие вторичной гиперальгезии у пациентов высокого риска можно использованием эпидурального введения местных анестетиков по принципу предупреждающей анальгезии [3, 9, 10]. Использование эпидуральной анальгезии также помогает снизить стрессовую реакцию организма после операций, улучшает моторику желудочно-кишечного тракта и обеспечивает динамический контроль боли [1, 3, 11, 12]. Поэтому эффективное обезболивание в послеоперационном периоде может быть достигнуто путем сбалансированной мультимодальной многокомпонентной анальгезии.

Патофизиологические основы развития послеоперационной боли

Боль после операции относится к категории соматогенных болевых синдромов, для которых характерно появление зон постоянной болезненности и/или повышения болевой чувствительности в месте операции. С течением времени зона повышенной болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы поврежденных тканей. Первичная гиперальгезия, как результат повреждения тканей, в частности нервных волокон на месте операционного вмешательства, характеризуется снижением болевого порога и болевой толерантности к механическим и термическим стимулам. Патофизиологической основой первичной гиперальгезии является сенситизация ноцицепторов в месте поврежденных тканей, которая происходит под действием альгогенов, либо выделяющихся локально из поврежденных клеток, либо поступающих из плазмы крови [13].

Вторичная гиперальгезия возникает в результате включения центральных (спинальных или бульбарных) механизмов сенситизации ноцицептивных нейронов, реакция гиперальгезии — на обычно безболезненные воздействия, такие как слабая тактильная стимуляция или механическое раздражение нейронов здоровой ткани [7, 14, 15]. Повышенная возбудимость центральных ноцицептивных нейронов в результате хирургического вмешательства нарастает к концу первых суток, может сохраняться несколько дней и не зависеть от дальнейшего поступления раздражающих импульсов с периферии [14, 16]. Более того, распространение боли за пределы зоны повреждения, т. е. появление зон вторичной гиперальгезии как следствие хирургического стресса, проявляется множественными метаболическими нарушениями, такими как гиперкатаболизм, легочная дисфункция, увеличение потребности миокарда в кислороде, парез ЖКТ и гиперактивация свертывающей системы крови [13, 17, 18].

Особенности онкогинекологических операций

Современный выбор метода анестезии и послеоперационного обезболивания в **онкогинекологии** базируется на объеме и предполагаемой продолжительности операционного вмешательства. Возможности ранней диагностики позволяют выявить патологию репродуктивной системы на начальных стадиях заболевания. Накопленный практический опыт в онкогинекологии, включая методы лапароскопических вмешательств, позволяет планировать и выполнять объем хирургического вмешательства и с учетом вероятных путей метастазирования при более развернутой картине патологического процесса [19–21].

При высокодифференцированных аденокарциномах эндометрия, ограниченных телом матки, целесообразно выполнение простой экстирпации матки. При умеренно- или низкодифференцированных, железисто-кистозных опухолях, не переходящих на шеечный канал, показана расширенная/радикальная экстирпация матки с придатками и удалением лимфатических узлов таза (модификация по Бохману). У пациенток с переходом опухоли на шеечный канал показано выполнение расширенной экстирпации матки с придатками, верхней третью влагалища и лимфатическими узлами таза по методу Вертгейма [21]. Зона оперативного вмешательства при гистерэктомиях, особенно при расширенных/радикальных ее модификациях, обширна и соответствует областям Th10–L2 симпатической иннервации [9]. При обширных онкогинекологических операциях афферентная импульсация со спинного мозга способствует возникновению стрессовой реакции в организме, проявляющейся высвобождением медиаторов воспаления, способствующих усилению гиперальгезии в месте повреждения, а также активизации эндокринно-метаболических процессов катаболизма, гиперактивации свертывающей системы крови и дисфункции внутренних органов [22, 23]. Очень часто злокачественный опухолевый процесс сопровождается недостаточностью питательных веществ в организме, снижением иммунореактивности, что может спровоцировать присоединение инфекций и значительно ухудшить исход послеоперационной продолжительности лечения и выживаемости [24].

Таким образом, зона распространения поражения, высокая степень травматичности выполняемых операций и особенности самого организма вызывают необходимость высокого качества обезболивания как на этапах хирургии, так и в послеоперационном периоде.

Основные положения рекомендаций по лечению боли в гинекологии

К сожалению, в настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению боли отдельно в онкогинекологии. Общие принципы анальгезии при абдоминальной гистерэктомии изложены международной группой PROSPECT. По сравнению с монотерапией опиоидными анальгетиками, особенно в связи с опасностью развития привыкания и па-

радоксальной опиоидной гиперальгезии, современный подход к лечению послеоперационной боли базируется на сочетанном применении различных методов обезболивания, т. е. принципах мультимодальной анальгезии [4, 25, 26].

В предоперационном периоде для профилактики болевого синдрома **в гинекологии** не существует рекомендаций со степенью доказательности A, B, C. Некоторые авторы как принцип предупреждающей анестезии рекомендуют применение нестероидных противовоспалительных средств за 30 мин до кожного разреза [7].

Рекомендуемые виды обезболивания в течение операции:

- общая анестезия, или одномоментное введение спинальных анестетиков с или без легкой общей анестезией у пациентов с малым риском (категория D);
- эпидуральная анестезия, комбинированная с легкой общей анестезией или комбинированная с спинно-эпидуральной анестезией у пациентов высокого риска (категория A);
- применение опиоидов для обеспечения хорошего уровня анальгезии до пробуждения пациента (категория A);
- инфильтрация раны местным анестетиком перед ушиванием (категория A);
- предупреждение гипотермии во время операции (категория A);
- применение неопиоидных препаратов центрального действия (парацетамол) за 30 мин до окончания операции (категория D).

Рекомендации PROSPECT по мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде:

- селективные ингибиторы ЦОГ-2 или неселективные НПВС в комбинации с сильными опиоидами для высокоинтенсивной боли по визуально-аналоговой *шкале* (ВАШ = 50), в комбинации со слабыми опиоидами для боли средней интенсивности (ВАШ < 50 > 30) и при умеренной боли (ВАШ = 30) (категория A);
- сильные опиоиды внутривенно с помощью PCA (пациент-контролируемая анальгезия) или как фиксированные внутривенные дозы, титруемые по интенсивности боли (категория A);
- парацетамол для боли средней интенсивности (ВАШ < 50 > 30) или слабой (ВАШ = 30) боли, в комбинации с ингибиторами ЦОГ-2 или простыми НПВС (категория A);
- эпидуральная анальгезия у пациентов высокого риска с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и при обширных гистерэктомиях (категория A и D).

Системные неопиоидные анальгетики

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются патогенетически обоснованными средствами защиты периферических болевых рецепторов от сенситизации, благодаря их доказанному мощному эффекту за счет воздействия на активность циклооксигеназы, предотвращая синтез простагландинов $ПГЕ_2$, являющихся медиаторами раздражения периферических болевых рецепторов и приводящих к развитию боли и воспалительной реакции в очаге травмированных тканей [27]. Через активированные простагландином $ПГЕ_2$ рецепторы задних рогов спинного мозга усиливается также стимуляция каналов NMDA-рецепторов, дополнительно возбуждая волокна нейронов задних рогов спинного мозга глютаматом. К тому же участие простагландина $ПГЕ_2$ в процессе формировании гиперальгезии обусловлено способностью сенситизировать периферические ноцицепторы к действию всех других медиаторов воспаления [7]. Наиболее часто назначаемыми НПВП для парентерального введения является кеторолак, диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, обладающие неселективной активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Противовоспалительная функция НПВП реализуется непосредственно за счет блокады ЦОГ-2, а их побочные действия образуются за счет ингибирования ЦОГ-1, отвечающего за сохранение целостности слизистой оболочки желудка, функцию тромбоцитов и почечный кровоток [27–29].

Селективные ингибиторы фермента ЦОГ-2 целекоксиб, рофекоксиб блокируют выработку тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию [27, 30, 31]. В отличие от других НПВП, селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут приниматься вплоть до предполагаемого дня операции. Введение ЦОГ-2 ингибиторов за 2–3 дня до операции обеспечивает дополнительное преимущество в обезболивании за счет накопления препарата в цереброспинальной жидкости. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 или обычные НПВП в сочетании с сильными опиоидами рекомендовано использовать для боли высокой интенсивности (ВАШ = 50) или со слабыми опиоидами для умеренной (ВАШ < 50 – > 30) или с низкой интенсивностью боли (ВАШ = 30) (степень доказательности A).

Применение опиоидных анальгетиков

Опиоиды являются золотым стандартом послеоперационного обезболивания по настоящее время. Внутривенные опиоиды являются наиболее широко используемой терапией для лечения послеоперационной боли из-за их способности обеспечить быструю и мощную анестезию. μ-Опиоидные агонисты являются наиболее часто назначаемыми препаратами при лечении средней и сильной степени интенсивности боли. Они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, влияя на опиоидные рецепторы ЦНС, и действовать на уровне спинного мозга. Введение опиоидов должно производиться в дозировках, соответствующих их анальгетическому эффекту; дозы внутривенных опиоидов индивидуализированы на основе идеального веса тела, чтобы избежать передозировки у пациентки в послеоперационном периоде. К примеру, анальгетическая эффективность 10 мг

морфина соответствует 20 мг промедола и 100 мг трамадола [7]. В применении опиоидов не ограничиваются одним лишь парентеральным введением, их также назначают эпидурально. Эпидуральная инфузия гидроморфона от 0,1 до 0,2 мг/час и бупивакаина 0,125 % при 4–10 мл/час употребляется совместно; однако раздельная инфузия местного анестетика с эпидуральным опиоидом позволяет индивидуальное титрование в случае гипотензии без ущерба для анальгезии. Интратекальное введение опиоидных анальгетиков используется в мировой клинической практике с 1979 г., но в России в настоящее время нет легальной базы для такого применения опиоидных анальгетиков [5, 10, 32].

Современным методом введения опиоидов для умеренной и тяжелой послеоперационной боли, особенно среди пациентов, которые не могут принимать препараты внутрь, является контролируемая пациентом анальгезия. Эта форма в наибольшей степени ориентирована на индивидуальные потребности пациента в обезболивании, где при необходимости, нажав на кнопку дистанционного устройства, пациент сам себе вводит дополнительный болюс анальгетика. Рекомендованы сильные опиоиды с помощью внутривенной контролируемой пациентом анальгезии или фиксированным внутривенным дозированием по интенсивности боли (степень доказательности А). Этот метод анальгезии позволяет достичь постоянного уровня опиоидного анальгетика в плазме крови пациента, однако несет в себе высокий риск к апноэ, особенно у пациентов с нарушениями функции дыхания. [33, 34]. Наличие в анамнезе обструктивного апноэ во время сна, ожирения, хронической опиоидной терапии или вентиляции в послеоперационном периоде в результате опиоид-индуцированной депрессии является показанием к длительному мониторированию пациентов (в частности, частоты дыхания, сатурации крови чрескожным методом или с применением анализа газов артериальной крови) [10, 11]. Кроме нарушения функции дыхания, использование моноанальгезии опиоидами ограничено их частыми побочными действиями и со стороны ЖКТ — послеоперационной тошнотой и рвотой; ЦНС — седацией и сомноленцией [9, 32]. Более того, продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль или увеличивает их потребление в послеоперационном периоде, так как развивается толерантность и сенситизации ноцицептивных нейронов [29, 35]. Однако краткосрочная толерантность к опиоидам, возможно, и не связана с уменьшением их фармакологической активности, а является результатом увеличения болевой чувствительности. Если увеличение потребления опиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде не приводит к облегчению боли, следует думать о повышении болевой чувствительности и перейти к использованию адъювантных препаратов с другим механизмом воздействия на боль параллельно с уменьшением опиоидной нагрузки на организм [10].

Парацетамол/ацетаминофен имеет анальгетический и антипиретический эффекты, однако противовоспалительного эффекта у препарата нет, т. к. не действует на активность циклооксигеназы в метаболизме продуктов распада арахидоновой кислоты. Поэтому препарат назначается вместе с НПВС для улучшения качества анальгезии. По данным литературы, отмечено, что введение парацетамола не влияет на потребность в опиоидных анальгетиках при лапаротомных операциях в течение первых 8 часов после операции, но в более отдаленном периоде введение парацетамола на 20–30 % сокращает введение опиатов [30, 36, 37]. Рекомендовано парацетамол/ацетаминофен для умеренной (ВАШ > 30 < 50) или низкой (ВАШ = 30) интенсивности боли в сочетании с ингибиторами ЦОГ-2 или обычными НПВП (степень доказательности А).

Эпидуральная анальгезия

В настоящее время эпидуральная блокада входит в комплекс мультимодальной анальгезии. Продленная эпидуральная анальгезия или контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия в послеоперационном периоде (до 3 суток) является эффективным методом контроля интенсивной боли, предупреждает вторичную гиперальгезию, уменьшает частоту послеоперационных осложнений и снижает потребность в наркотических анальгетиках [1, 6, 10, 38, 39]. Послеоперационная эпидуральная анальгезия обычно осуществляется совместно с длительно-действующими местными анестетиками и опиоидами в разведенных концентрациях. Пролонгированные местные анестетики предпочтительны, поскольку реже вызывают тахифилаксию [2, 4, 5]. Рекомендована эпидуральная анальгезия у пациентов с высокой степенью риска (степень доказательности А и D).

Согласно рекомендациям международной рабочей группы PROSPECT (PROcedure-SPEcific Postoperative Pain ManagemenT, 2016; http://www.postoppain.org), при абдоминальной гистерэктомии **нежелательно применение следующих методов обезболивания в послеоперационном периоде:**

1. эпидуральная анальгезия для рутинного использования у пациентов с низким уровнем риска анестезии (степень доказательности D);
2. повторные болюсные введения анальгетиков при спинальной анестезии (степень доказательности D);
3. совместное использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 или обычных НПВП с эпидуральной анальгезией (степень доказательности В);
4. непрерывная инфузия сильного опиоида путем контролируемой пациентом эпидуральной анальгезии (степень доказательности D);
5. внутримышечное введение сильных опиоидов (степень доказательности D);
6. медленное высвобождение перорального и трансдермального пластырного введения сильных опиоидов (степень доказательности D);
7. парацетамол при болях высокой интенсивности (ВАШ = 50 мм) (степень доказательности В);

8. антагонисты NMDA-рецепторов и бензодиазепины в послеоперационном периоде (степень доказательности А);
9. клонидин, пентазоцин, кломипрамин, дельта-9-тетрагидроканнабинол и налоксон в послеоперационном периоде (степень доказательности А);
10. непрерывная раневая инфильтрация раны местными анестетиками после ее закрытия (степень доказательности А);
11. музыка в палате пробуждения, гомеопатическая терапия или методы саморасслабления (степень доказательности А).

Заключение

В настоящее время проблема послеоперационного обезболивания в онкогинекологии полностью не решена, имеются вопросы о тактике лечения и профилактике интраоперационной и послеоперационной боли, что служит поводом для дальнейших исследований. Соблюдение принципов сбалансированной мультимодальной анальгезии позволяет блокировать боль на различных уровнях ее формирования от периферии до спинного мозга и ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Хусаинова И.И. — набор и обработка исследований, написание статьи; Баялиева А.Ж. — научное руководство, редактирование статьи; Браун М.В. — адаптация англоязычной литературы и обработка рекомендаций, оформление статьи.

ORCID авторов
Хусаинова И.И. — 0000-0002-1655-2905
Баялиева А.Ж. — 0000-0001-7577-3284
Браун М.К. — 0000-0003-1824-7004

Литература/References

1. *Hahnenkamp K*., *Herroeder S*., *Hollmann M.W*. Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2004;18(3): 509–527.
2. *Kehlet H*. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. Acta Chir. Scand. Suppl. 1989; 550: 22–28.
3. *Tetzlaff J.E*. Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. Mayo Clin. Proc. 2010; 85(7): e51. doi: 10.4065/mcp.2010.0230.
4. Wall & Melzack's Textbook of Pain. 6th ed. URL: https://www.elsevier.com/books/wall-and-melzacks-textbook-of-pain/mcmahon/978-0-7020-4059-7. Accessed September 23, 2017.
5. *Misiołek H*., *Cettler M*., *Woroń J*., *Wordliczek J*., *Dobrogowski J*., *Mayzner-Zawadzka E*. The 2014 guidelines for post-operative pain management. Anaesthesiol. Intensive Ther. 2014; 46(4): 221–244. doi: 10.5603/AIT.2014.0041.
6. *Griensven H*., *Strong J*., *Unruh A*. Pain. A Textbook for Health Professionals. 2nd ed. Elsevier. Churchil Livingstone, 2014: 430–431.
7. *Овечкин А.М*., *Политов М.Е*. Послеоперационное обезболивание с точки зрения доказательной медицины. Вестник интенсивной терапии. 2016; 2: 51–60. [*Ovechkin A.M*. *Politov M.E*. Postoperative analgesia from evidence based medicine. Vestnik Intensivnoi Terapii. 2016; 2: 51–60. (In Russ)]
8. *Овечкин А.М*. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. Медицина неотложных состояний. 2011; 6: 37. [*Ovechkin A.M*. Postoperative pain and anesthesia: the current state of the problem. Emergency medicine. 2011; 6: 37. (In Russ)]
9. *Осипова Н.А*., *Петрова В.В*., *Береснев В.А*., *Митрофанов С.В*. Современные средства и методы анестезии и анальгезии в большой хирургии. Регионарная анестезия и лечение боли: тематический сборник. Москва-Тверь, 2004; 7–16. [*Osipova N.A*, *Petrova V.V*., *Beresnev V.A*., *Mitrofanov S.V*. Modern Means and Methods of Anesthesia and Analgesia in the General Surgery. Regional Anesthesia and Pain Management. Thematic Collection. Moscow-Tver, 2004; 7–16. (In Russ)]
10. *Rawal N*., *Andres J*., *Fischer B.J. et al*. Postoperative pain management — good clinical practice. General recommendations and principles for successful pain management. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultation with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. 2005. URL: http://polanest.webd.pl/pliki/varia/books/PostoperativePainManagement.pdf.
11. *Осипова Н.А*., *Абузарова Г.Р*., *Петрова В.В*. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. [*Osipova N.A*., *Abuzarova G.R*., *Petrova V.V*. Principles of using analgesics for acute and chronic pain. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (MNIOI P.A. Gertsena), Ministry of Health and Social Development of Russia, 2010. (In Russ)]
12. *Dolin S.J*., *Cashman J.N*., *Bland J.M*. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br. J. Anaesth. 2002; 89(3): 409–423.
13. *Кукушкин М.Л*. Общая патология боли: руководство для врачей. Медицина, 2004. [*Kukushkin M.L*. General pathology of pain. A guide for doctors. Medicine, 2004. (In Russ)]
14. *Wei H*., *Karimaa M*., *Korjamo T*., *Koivisto A*., *Pertovaara A*. Transient receptor potential ankyrin 1 ion channel contributes to guarding pain and mechanical hypersensitivity in a rat model of postoperative pain. Anesthesiology. 2012; 117(1): 137–148. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825adb0e.
15. *Спасова А.П*., *Барышева О.Ю*. Методы объективизации боли и связанных с нею расстройств. Министерство образования и науки РФ, ФГБОУ ВПО «Петрозаводский гос. ун-т». Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2015. [*Spasova A.P*., *Barysheva O.Yu*. Methods of Objectivization of Pain and Related Disorders. Ministry of Education and Science Russian Federation, Federal State Budget Educated Institution of higher continuous education Petrozavodsk State University. Petrozavodsk: Publishing house PetrSU, 2015. (In Russ)]
16. *Голуб И.Е*., *Сорокина Л.В*. Хирургический стресс и обезболивание. Иркутск: ИГМУ, 2005. [*Golub I.E*., *Sorokina L.V*. Surgical stress and anesthesia. Irkutsk State Medical University (ISMU), 2005. (In Russ)]
17. *Овечкин А.М*. Влияние регионарной анестезии и анальгезии на результаты хирургического лечения. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 1: 45–54. [*Ovechkin A.M*. The effect of regional anesthesia and analgesia on the results of surgical treatment. Regional anesthesia and treatment of acute pain. 2015; 1: 45–54. (In Russ)]
18. *Harsoor S*. Emerging concepts in post-operative pain management. Indian J. Anaesth. 2011; 55(2): 101–103. doi: 10.4103/0019-5049.79872.
19. *Mamittz S*., *Kohler C*. Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review. Strahlenther. Onkol. 2012; 188(1): 12–20. doi: 10.1007/s00066-011-0004-0.
20. *Lim P.C*., *Crane J.T*., *English E.J. et al*. Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications. Int. J. Gynaecol. Obstet. Off Organ. Int. Fed. Gynaecol. Obstet. 2016; 133(3): 359–364. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.11.010.

21. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. М.: Книга по требованию, 2012. [*Bohman Ya.V.* Manual on oncogynecology. Moscow: The book on Demand, 2012. (In Russ)]. URL: http://static.my-shop.ru/product/pdf/155/1544646.pdf.
22. *Coughlin S.M.*, *Karanicolas P.J.*, *Emmerton-Coughlin H.M.*, *Kanbur B.*, *Kanbur S.*, *Colquhoun P.H.* Better late than never? Impact of local analgesia timing on postoperative pain in laparoscopic surgery: a systematic review and metaanalysis. Surg. Endosc. 2010; 24(12): 3167–3176. doi: 10.1007/s00464-010-1111-1.
23. *Hong J.Y.*, *Lim K.T.* Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. Reg. Anesth. Pain Med. 2008; 33(1): 44–51.
24. *Azari L.*, *Santoso J.T.*, *Osborne S.E.* Optimal pain management in total abdominal hysterectomy. Obstet. Gynecol. Surv. 2013; 68(3): 215–227. doi: 10.1097/OGX.0b013e31827f5119.
25. *Горобец Е.С.*, *Груздев Е.В.*, *Зотов А.В.*, *Типисев Д.А.*, *Шин А.Р.* Концепция мультимодальной комбинированной анестезии и безопасность травматичных операций. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009; 1: 39–45. [*Gorobets E.S.*, *Gruzdev E.V.*, *Zotov A.V.*, *Tipisev D.A.*, *Shin A.R.* The concept of multimodal combined anesthesia and the safety of traumatic surgeries. Regional. anesthesia and treatment of acute pain. 2009; 1: 39–45. (In Russ)]
26. *Наумов А.В.*, *Семенов П.А.*, *Мендель О.И.* Стратегия ведения послеоперационного болевого синдрома: фокус на мультимодальную анальгезию. Consilium Medicum. 2010; 12(8): 104–107. [*Naumov A.V.*, *Semenov P.A.*, *Mendel O.I.* The strategy of conducting postoperative pain syndrome: focus on multimodal analgesia. Consilium Medicum. 2010; 12(8): 104–107. (In Russ)]
27. *Страчунский Л.С.* Нестероидные противовоспалительные средства: методическое пособие. Смоленск: СГМА, 2008. [*Strachunsky L.S.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs, methodical manual. Smolensk State Medical Academy (SGMA), 2008. (In Russ)]
28. *Bekawi M.S.*, *El Wakeel L.M.*, *Al Taher W.M.*, *Mageed W.M.* Clinical study evaluating pregabalin efficacy and tolerability for pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Clin. J. Pain. 2014; 30(11): 944–952. doi: 10.1097/AJP.0000000000000060.
29. *Buck M.*, *Blumer J.* Opioids and other analgesics: Adverse effects in the intensive care unit. Crit. Care Clin. 1991; 7: 615–637.
30. *Buvanendran A.*, *Kroin J.S.* Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain.Curr. Opin. Anaesthesiol. 2009; 22(5): 588–593. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a.
31. *Horlocker T.T.*, *Kopp S.L.*, *Pagnano M.W.*, *Hebl J.R.* Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2006; 14(3): 126–135.
32. *Goucke C.R.*, *Jackson T.*, *Morriss W.*, *Royle J.* Essential pain management: an educational program for health care workers. World J. Surg. 2015; 39(4): 865–870. doi: 10.1007/s00268-014-2635-7.
33. *Jain A.K.*, *Kumar S.*, *Tyagi A.* Practice trends in use of morphine for control of intraoperative pain: An audit. J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2012; 28(1): 62–65. doi: 10.4103/0970-9185.92440.
34. *Jørgensen H.*, *Wetterslev J.*, *Møiniche S.*, *Dahl J.B.* Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; 4: CD001893. doi: 10.1002/14651858.CD001893.
35. *Correll D.J.*, *Vlassakov K.V.*, *Kissin I.* No evidence of real progress in treatment of acute pain. Journal of pain research. 2014; 7: 199–210. doi: 10.2147/JPR.S60842.
36. *Alimian M.*, *Pournajafian A.*, *Kholdebarin A.*, *Ghodraty M.*, *Rokhtabnak F.*, *Yazdkhasti P.* Analgesic effects of paracetamol and morphine after elective laparotomy surgeries. Anesthesiol. Pain Med. 2014; 4(2): e12912. doi: 10.5812/aapm.12912.
37. *Gerbershaden M.U.* Procedure-specific postoperative pain treatment. 2015. URL: https://dspace.library.uu.nl/bitstream/1874/311168/1/Gerbershagen.pdf.
38. *Kehlet H.* Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome-from here to where? Reg. Anesth. Pain Med. 2006; 31(1): 47–52. doi: 10.1016/j.rapm.2005.10.005.
39. *Kehlet H.*, *Werner M.*, *Perkins F.* Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? Drugs. 1999; 58(5): 793–797.