

УДК 616-089.5-031.81:618.1-089:616-072.1

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.170514

ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ В ГІНЕКОЛОГІЇ

В. В. Халімончик, О. М. Клигуненко

Адекватне післяопераційне знеболювання є невід'ємною частиною ведення анестезії. Післяопераційний біль можна ефективно лікувати як призначенням сильних анальгетиків, так і попередженням центральної та периферичної сенситизації.

Мета: оцінити ефективність впливу комбінованого інтраопераційного введення кетаміну та декскетпрофену на інтенсивність післяопераційного больового синдрому (ПБС) після лапароскопічних операцій в гінекології.

Матеріали та методи. Обстежено 80 пацієнток гінекологічного профілю, яким проводилися планові лапароскопічні оперативні втручання в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) з штучною вентиляцією легенів (ШВЛ) з використанням пропофолу та фентанілу. Залежно від варіанта мультимодальної анальгезії (МА) пацієнтки були розподілені на три групи, порівняні за віком, антропометричними даними, функціональним станом та характером оперативного втручання. Пацієнткам I групи (n=30) проводилася ТВА без застосування МА; II групи (n=25) – ТВА з додаванням субнаркоотичних доз кетаміну (до 0,5 мг/кг); III групи (n=25) – ТВА з додаванням субнаркоотичних доз кетаміну (до 0,5 мг/кг) та одноразового введення декскетпрофену (50 мг) за 30 хвилин до закінчення операції. Інтенсивність ПБС оцінювали за модифікованою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) через 1, 2, 6, 12 і 24 години після операції. Реєстрували час першого введення анальгетика та частоту виникнення побічних ефектів.

Результати. Інтенсивність болю за ВАШ у спокої та при рухах і кашлі протягом перших 12 годин після операції була вірогідно вищою в групі I, порівняно з II та III групами (p<0,05). У пацієнток II групи через 1 годину після операції рівень болю у спокої та при рухах був вірогідно вищим, ніж у III групі. У післяопераційному періоді додаткове призначення анальгетиків потребували 53,3 % пацієнток I групи, 40 % – II групи і 28 % – III групи.

Висновки. Традиційна загальна анестезія (ТВА із застосуванням пропофолу та фентанілу з ШВЛ) не запобігає виникненню помірному та сильному больового синдрому після операції у більшості хворих. Інтраопераційне застосування кетаміну в субнаркоотичних дозах забезпечує зменшення інтенсивності ПБС у ранні терміни після лапароскопічних операцій у гінекології. Комбіноване інтраопераційне застосування субнаркоотичних доз кетаміну (до 0,5 мг/кг) та декскетпрофену (50 мг) забезпечує найбільш ефективну анальгезію протягом перших 12 годин після лапароскопічних операцій у гінекології, подовжує час до першого введення анальгетиків та зменшує необхідність у додатковому призначенні знеболюючих препаратів

Ключові слова: післяопераційний біль, мультимодальна анальгезія, кетамін, декскетпрофен

Copyright © 2019, В. В. Халімончик, О. М. Клигуненко.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Розробка та впровадження безпечних і ефективних методів антиноцицептивного захисту пацієнта від гострого хірургічного болю залишається найважливішою проблемою анестезіології. Управління периопераційним болем з метою обмеження наслідків післяопераційного болю є фундаментальним напрямком [1].

Біль запускає низку складних біохімічних і фізіологічних реакцій на стрес, що призводить до порушення легеневої, імунологічної і метаболічної функцій [2]. Погано контрольований біль має фізіологічні та психологічні наслідки, пов'язані із захворюваністю, ускладненнями, затримкою загоєння рани, тривалою госпіталізацією. Встановлено, що інтенсивність післяопераційного больового синдрому (ПБС) є предиктором хронічного післяопераційного болю [3].

2. Обґрунтування дослідження

Гінекологічні операції є одними з найбільш частих операцій, у 4,7–26,2 % жінок спостерігається хронічний післяопераційний біль [4].

Пацієнти, які перенесли лапароскопічні втручання, відчувають післяопераційний біль, особливо в області живота, спини та плеча. Інтенсивність болю зазвичай сягає максимального в перші післяопераційні години. Існує три компоненти болю після лапароскопічних операцій: вісцеральний біль, що виникає внаслідок хірургічної травми та розтягування внутрішньочеревної порожнини; рефлекторний біль у дерматомі С4 (біль у плечі), пов'язаний з подразненням діафрагмального нерву та залишковим діоксидом вуглецю в черевній порожнині; соматичний біль, обумовлений невеликим хірургічним розрізом, має значно меншу інтенсивність [5].

Гострий біль є змінюваним фактором ризику розвитку хронічного післяопераційного болю та ключовим компонентом для прискореного відновлення після операції [6].

Для оптимізації знеболювання пацієнтів, яким проводиться хірургічне лікування, широко застосовується концепція збалансованої (мультимодальної) анальгезії, яка передбачає одночасне застосування

двох і більше анальгетиків або методик, здатних впливати на різні ланки формування больового синдрому, для досягнення оптимального знеболюючого ефекту. Мультиmodalна аналгезія (МА) в рамках встановлених керівних принципів ERAS для гінекологічної хірургії продемонструвала зниження споживання опіоїдів, зменшення частоти післяопераційної нудоти та блювання (PONV), а також скорочення терміну перебування в стаціонарі, що знижує економічні витрати [7, 8].

Найбільш вживаними фармакологічними складовими мультиmodalної аналгезії є парацетамол та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), як ад'юванти використовуються кетамін, габапентиніди, дексметомідін, лідокаїн і кортикостероїди.

Серед інших груп препаратів в складі мультиmodalного підходу особливе місце займають НПЗП. Підставою для їх застосування є висока частота розвитку післяопераційної гіпералгезії і наявність закономірної запальної реакції на травму. Доказова база ефективності превентивної аналгезії з використанням НПЗП стосовно інтенсивності післяопераційного болю та витрат опіоїдних анальгетиків представлена в систематизованому огляді Nig R. та інш. (2016) [9].

Механізм дії НПЗП полягає в інгібуванні ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який бере участь у біосинтезі простагландинів (PG) і тромбоксану (TX) [10]. Простагландини діють як молекули-мессенджери в процесі запалення. Синтез простаноїдів, що виробляються з арахідонової кислоти, викликає запальний біль [11]. НПЗП впливають на синтез і дію медіаторів запалення, включаючи PG, пептиди, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин α . ЦОГ-1 міститься в тромбоцитах, кровоносних судинах, мезотеліальних клітинах, шлунку, нирках та інших тканинах [12]. Він є конститутивним ферментом і бере участь в утворенні простаноїдів, які регулюють фізіологічні процеси. ЦОГ-2 – індукбельна форма ЦОГ, яка присутня в тканинах при запаленні внаслідок стимуляції цитокінами і ліпополісахаридом [13].

Декскетопрофен – нестероїдний протизапальний препарат, правообертальний S-енантіомер кетопрофену з центральною та периферичною дією. Висока інгібуюча активність декскетопрофену щодо ЦОГ-1 і ЦОГ-2 зумовлює його виражений анальгетичний ефект, а висока протизапальна активність препарату поєднується з доброю переносимістю. За рахунок виключення R-ізомеру значно знижується ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні препарату.

Активізація рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) через периферичні та центральні шляхи вважається одним із механізмів виникнення післяопераційного болю та гіперчутливості [14, 15]. Кетамін – антагоніст NMDA рецепторів, який продемонстрував відмінну анальгетичну активність навіть в субанестетичних дозах [16]. При введенні в низьких

дозах кетамін також запобігає розвитку центральної сенситизації, гіпералгезії та резистентності до опіоїдів [17, 18].

Кетамін можна вводити перед операцією, інтраопераційно або після операції. Режим введення кетаміну є важливим аспектом профілактики ПБС [19]. В багатьох проведених дослідженнях використовувалася одноразова превентивна доза кетаміну, але отримані результати були суперечливими [20, 21]. Для адекватної профілактики болю кетамін необхідно використовувати протягом всієї операції для зменшення сенситизації центрального та периферичного больових шляхів. Інтраопераційне введення кетаміну у вигляді повторних болюсів або безперервної інфузії раніше вивчалось у відкритій хірургії. Проте дуже мало досліджень, які вивчали вплив кетаміну на інтенсивність ПБС при лапароскопічних операціях, в жодних дослідженнях не вивчали комбіноване інтраопераційне застосування кетаміну в субнаркоотичних дозах та НПЗП для контролю болю після операції.

3. Мета дослідження

Оцінити ефективність впливу комбінованого інтраопераційного введення кетаміну та декскетопрофену на інтенсивність післяопераційного больового синдрому після лапароскопічних операцій в гінекології.

4. Матеріали та методи

На базі ТОВ Ендотехномед медичний центр «Клініка Гарвіс» (головний лікар д. мед. н., професор Березницький Я. С.) у період з 2015 по 2017 роки обстежено 80 пацієнток віком від 21 до 60 років (середній вік $41,1 \pm 2,0$ років). Критерії включення в дослідження: вік від 20 до 60 років, проведення планового оперативного втручання в гінекології лапароскопічним методом в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) з штучною вентиляцією легенів (ШВЛ). Критерії виключення з дослідження: декомпенсована екстрагенітальна патологія, онкологічна патологія, цукровий діабет, гіпертиреоз, психічні захворювання (шизофренія, гострий психоз), підвищена чутливість до препаратів, що застосовуються під час анестезіологічного забезпечення, конверсія оперативного втручання, відмова пацієнтки брати участь в дослідженні на будь-якому з етапів.

За віком, антропометричними даними, функціональним станом, тривалістю анестезії та оперативного втручання групи не відрізнялися (табл. 1).

Всім пацієнткам оперативне втручання проводилося в умовах ТВА з ШВЛ із застосуванням пропофолу та фентанілу. Індукція в анестезію, м'язова релаксація, інтубація та ШВЛ проводились за загальноприйнятою методикою. В залежності від схеми мультиmodalної аналгезії жінки випадковим чином були розподілені на три групи. Пацієнткам I групи (n=30) мультиmodalна аналгезія не застосовувалась; II групи (n=25) – ТВА із застосуванням в якості ад'юванта кетаміну (0,3–

0,5 мг/кг) до розрізу шкіри та повторними болюсними введеннями (0,2–0,3 мг/кг) через 30–40 хвилин; III групи (n=25) – ТВА з додаванням кетаміну (0,3–0,5 мг/кг) до розрізу шкіри і повторним болюсним введенням (0,2–0,3 мг/кг) через 30–40 хвилин та одноразовим введенням декскетпрофену (50 мг) за 30 хвилин до закінчення операції. Швидкість інфузії пропофолу коригували для підтримки цільового значення біспектрального індексу (BIS) в межах 40–55. Інфузію пропофолу припиняли в кінці операції перед накладенням останніх швів на шкіру. Нейром'язовий блок підтримували введенням недеполяризуючих міорелаксантів у рекомендованих дозах.

Таблиця 1
Загальна характеристика пацієнток за групами

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=25)	Група 3 (n=25)
Вік (років)	40,9±3,5	40,6±2,9	41,0±3,6
Вага (кг)	68,3±4,9	67,3±3,9	67,0±6,0
Зріст (см)	163,3±2,3	164,4±1,9	163,8±2,6
ІМТ	25,7±1,9	24,9±1,5	24,9±2,0
ASA I/II	5/25	3/22	3/22
Тривалість операції, хв	118,8±11,8	114,6±14,2	119,1±16,6
Тривалість загальної анестезії, хв	134,4±12,9	129,6±14,0	131,9±16,7

Під час операції проводився моніторинг ЕКГ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), пульсоксиметрія (SpO₂), капнографія (EtCO₂). Глибину анестезії контролювали за допомогою BIS-індексу (монітор BISX Module, BIS™ Covidient, США), глибину нейром'язового блоку – TOF-моніторингу (TOF-Watch®SX, Organon, Ірландія).

Післяопераційне знеболювання в усіх групах здійснювали введенням декскетпрофену. Для кількісної оцінки болю використовували модифіковану візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Оцінку проводили через 1, 2, 6, 12, та 24 години після операції. Базовою метою було підтримання ПБС меншим за 3 бали у спокої та 4 бали – при рухах і кашлі. При виникненні болю середньої та високої інтенсивності додатково (за потребою) вводили парацетамол або наркотичний анальгетик. Реєстрували час першого введення анальгетика та побічні ефекти, такі як нудота, блювання, седація, галюцинації, пригнічення дихання.

Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропе-

тровська медична академія МОЗ України» (протокол № 2 від 12.02.2015 р.).

Статистичний аналіз первинної бази даних проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики (пакет статистичних функцій Excel'2010 № ліцензії 00339-10000-00000-AA776, статистична програма Statistica 6.1 № ліцензії AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу застосовували метод Краскела-Уолліса, U-тест Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона. Статистично вірогідним вважали значення $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

До операції у пацієнток усіх груп больовий синдром був відсутній. При аналізі інтенсивності больового синдрому у спокої та при рухах і кашлі після операції виявлено статистично значущі відмінності у пацієнток порівнюваних груп (табл. 2, 3).

Таблиця 2
Інтенсивність больового синдрому за ВАШ у спокої (M±m)

Етап	I група (n=30)	II група (n=25)	III група (n=25)	p
Час першої вимоги анальгетиків, хв	26,9±1,8	113,1±12,4*#	234,3±29,2*#	<0,001
1 година після операції	3,4±0,2	1,4±0,2*#	0,8±0,3*#	<0,001
2 година після операції	2,7±0,2	1,5±0,2*	1,0±0,3*	<0,001
6 година після операції	2,1±0,2	1,4±0,1*	1,2±0,2*	0,003
12 годин після операції	1,9±0,2	1,3±0,2*	0,9±0,1*	0,016
24 години після операції	1,4±0,2	1,2±0,1	1,2±0,2	0,651

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з I групою, # – $p < 0,05$ при порівнянні II та III груп

Через 1 годину після операції при застосуванні традиційної ТВА з ШВЛ спостерігався помірний біль у спокої (3,4±0,2 бали). На тлі інтраопераційного введення кетаміну в якості ад'юванта біль був відсутнім (1,4±0,2 бали) і вірогідно нижчим на 58,5 % за показники I групи. При комбінованому інтраопераційному застосуванні кетаміну та декскетпрофену біль був відсутнім (0,8±0,3 бали). Суб'єктивна оцінка болю за ВАШ у спокої у пацієнток III групи була вірогідно нижчою на 76,0 % порівняно з I групою та на 42,1 % – з II групою.

Таблиця 3
Інтенсивність больового синдрому за ВАШ при рухах
(M±m)

Етап	I група (n=30)	II група (n=25)	III група (n=25)	P
1 година після операції	4,5±0,2	2,0±0,3*#	1,1±0,3*#	<0,001
2 година після операції	3,6±0,3	2,2±0,2*	1,8±0,3*	<0,001
6 година після операції	3,1±0,2	1,9±0,1*	1,7±0,2*	<0,001
12 годин після операції	2,7±0,2	1,7±0,2*	1,3±0,2*	0,002
24 години після операції	2,0±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2	0,418

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з I групою, # – $p < 0,05$ при порівнянні II та III груп

Під час рухів та кашлю протягом 1 години після операції у пацієток I групи спостерігався сильний біль, який становив $4,5 \pm 0,2$ бали. У II групі біль був помірним ($2,0 \pm 0,3$ бали), у III – слабким ($1,1 \pm 0,3$ бали). Рівень болю у пацієток I групи статистично значимо (на 56,3 % та 75,1 % відповідно) перевищував показники у II та III групах, де інтраопераційно застосовувалась мультимодальна аналгезія. У той же час у II групі біль був вірогідно вищим на 42,9 % порівняно з III групою.

Через 2 години після операції у пацієток контрольної групи спостерігалось достовірне зниження болю до слабого у спокої ($2,7 \pm 0,2$ бали) та помірного при рухах ($3,6 \pm 0,3$ бали) проти попереднього етапу. Інтенсивність больового синдрому у пацієток II та III групи майже не змінилася, порівняно з попереднім етапом. Так, у жінок II групи біль був відсутнім у спокої, зберігався помірний біль при рухах ($1,5 \pm 0,2$ і $2,2 \pm 0,2$ бали відповідно). Це було вірогідно нижче на 45,5 % та 38,3 % за аналогічні показники I групи. У пацієток III групи рівень болю несуттєво підвищився проти попереднього етапу та становив $1,0 \pm 0,3$ бали у спокої і $1,8 \pm 0,3$ бали при рухах, що відповідало відсутності болю у спокої і слабкому болю при рухах. Інтенсивність болю за ВАШ у III групі була вірогідно нижчою (на 61,2 % у спокої та на 50,0 % при рухах), порівняно з I групою.

Через 6 годин після операції на тлі традиційної ТВА з ШВЛ зберігався слабкий біль у спокої та помірний при рухах ($2,1 \pm 0,2$ і $3,1 \pm 0,2$ бали відповідно). При інтраопераційному застосуванні мультимодальної аналгезії біль був відсутнім у спокої та слабким при рухах у пацієток II та III груп і становив $1,4 \pm 0,1$ і $1,9 \pm 0,1$ бали та $1,2 \pm 0,2$ і $1,7 \pm 0,2$ бали відповідно. Відчуття болю у пацієток I групи через 6 годин

після операції у спокої та при рухах було вірогідно на 34,4 % та 37,3 % вищим порівняно з II групою, на 45,8 % та 45,1 % – порівняно з III групою.

Через 12 годин після операції інтенсивність болю по групах суттєво не змінилась проти попереднього етапу. Проте інтенсивність болю за ВАШ у контрольній групі статистично значимо перевищувала показники болю як у спокої (на 32,6 % та 52,6 %), так і при рухах (на 38,0 % та 52,8 %) порівняно з пацієтками, яким інтраопераційно проводилася аналгезія з додаванням кетаміну та кетаміну і декскетопрофену.

Інтенсивність болю у спокої та при рухах через 24 години після операції між групами статистично значимо не відрізнялась ($p > 0,05$).

Час до першого введення анальгетика у пацієток I групи становив $26,9 \pm 1,8$ хвилин, II – $113,1 \pm 12,4$. У III групі анальгетик був введений через $234,3 \pm 29,2$ хвилини. Додаткове знеболювання парацетаа молон потребували 16 (53,3 %) пацієток I групи, а 6 (20 %) із них були додатково знеболені налбуфіном. При інтраопераційному введенні субнаркоотичних доз кетаміну додаткове призначення анальгетиків у післяопераційному періоді потребували 10 (40 %) пацієток, із них 4 (16 %) вводили налбуфін. При комбінованому інтраопераційному застосуванні кетаміну в субнаркоотичних дозах та декскетопрофену додаткового введення парацетамолу потребували 7 (28 %) пацієток, із них 3 (12 %) вводили налбуфін гідрохлорид.

При застосуванні кетаміну в жодному випадку не спостерігалось галюцинацій, седації, головного болю, запаморочення, депресії дихання. Частота виникнення нудоти, блювання та необхідність у введенні антиеметичних препаратів статистично не відрізнялась по групах.

6. Обговорення результатів дослідження

Формування помірного та сильного післяопераційного болю в перші години після операції у пацієток I групи потребувало «рятувнє» знеболювання вже в першу годину після операції і було зумовлено швидким припиненням знеболюючого ефекту фентанілу та відсутністю попереджуючої аналгезії, що підтверджується багатьма авторами [22]. Наркотичні анальгетики, що реалізують свою дію через оплатні μ -рецептори на спинальному і супраспинальному рівнях, не впливають на первинний (периферичний) пусковий механізм ПБС, пов'язаний з подразненням больових рецепторів алгогенами, що виділяються при пошкодженні тканин (простагландини, кініни, збудливі амінокислоти та ін.) та викликають запалення і набряк, посилюючи біль і функціональні розлади. Тому так важливо своєчасно і якісно попереджати розвиток ПБС.

Ця проблема значною мірою вирішується при використанні збалансованої анестезії, яка передбачає комбінування анальгетиків з різним механізмом дії, і бажано, з синергічним аналгетичним ефектом.

Інтраопераційне введення низьких доз кетаміну в якості ад'юванта тільки помірно зменшило середні показники болю за ВАШ в післяопераційному періоді порівняно з контролем ($p < 0,05$). Біль після операції

був відсутнім у спокої та помірним при рухах, час першого введення анальгетиків вірогідно збільшився. Анальгетичні властивості субнаркоотичних доз кетаміну підтверджені в багатьох клінічних випробуваннях [23, 24] та зумовлені послабленням центральної сенситизації, що викликана пошкодженням тканин, і зниженням розвитку толерантності опіоїдів [25]. Проте неоднорідність дизайну досліджень, груп пацієнтів та первинних результатів ускладнюють рутинне використання кетаміну, хоча у більшості випробувань досліджували кетамін, що вводився внутрішньовенно, клінічні схеми відрізнялися, особливо щодо дози. В ряді випадків введення кетаміну не забезпечувало тривалого зниження ПБС [26].

Комбіноване інтраопераційне застосування кетаміну в субнаркоотичних дозах (до 0,5 мг/кг) та декскетопрофену (50 мг) за 30 хв до закінчення операції продемонструвало високий анальгетичний ефект, за рахунок блокування центральної сенситизації кетаміном та периферичної – декскетопрофеном. Так, оцінка болю за ВАШ не перевищувала 2 бали на всіх етапах дослідження, анальгетик був введений планово через 234,3±29,2 хвилини.

Використання мультимодального підходу під час анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій в гінекології сприяло подовженню часу

до першого введення анальгетика та зменшило потребу в додатковому введенні анальгетиків.

Обмеженням цього дослідження був невеликий розмір вибірки, але отримані результати дають нам змогу вважати доцільним продовжити дослідження ефективності сумісного застосування кетаміну в субнаркоотичних дозах і НПЗП та їх вплив на ПБС для визначення оптимальної дози, раціональних сполучень і стратегії введення в периопераційному періоді.

7. Висновки

1. Традиційна загальна анестезія (ТВА із застосуванням пропофолу та фентанілу з ШВЛ) не запобігає виникненню помірного та сильного болювого синдрому після операції у більшості хворих.

2. Інтраопераційне застосування кетаміну в субнаркоотичних дозах забезпечує зменшення інтенсивності ПБС у ранні терміни після лапароскопічних операцій у гінекології.

3. Комбіноване інтраопераційне застосування субнаркоотичних доз кетаміну (до 0,5 мг/кг) та декскетопрофену (50 мг) забезпечує найбільш ефективну анальгезію протягом перших 12 годин після лапароскопічних операцій у гінекології, подовжує час до першого введення анальгетиків та зменшує необхідність у додатковому призначенні знеболюючих препаратів.

Література

1. Garimella V., Cellini C. Postoperative Pain Control // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2013. Vol. 26, Issue 3. P. 191–196. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1351138>
2. Gehdoor R. P. Post operative pain management in paediatric patient // *Indian Journal of Anaesthesia*. 2004. Vol. 48, Issue 5. P. 406–414.
3. Predictive Risk Factors for Persistent Postherniotomy Pain / Aasvang E. K., Gmaehle E., Hansen J. B., Gmaehle B., Forman J. L., Schwarz J. et. al. // *Anesthesiology*. 2010. Vol. 112, Issue 4. P. 957–969. doi: <http://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181d31ff8>
4. Risk Factors for Chronic Pain after Hysterectomy / Brandsborg B., Nikolajsen L., Hansen C. T., Kehlet H., Jensen T. S. // *Anesthesiology*. 2007. Vol. 106, Issue 5. P. 1003–1012. doi: <http://doi.org/10.1097/01.anes.0000265161.39932.e8>
5. Butala B., Shah V., Nived K. Randomized double blind trial of intraperitoneal instillation of bupivacaine and morphine for pain relief after laparoscopic gynecological surgeries // *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2013. Vol. 7, Issue 1. P. 18–23. doi: <http://doi.org/10.4103/1658-354x.109800>
6. Current views on acute to chronic pain transition in post-traumatic patients / Radresa O., Chauny J.-M., Lavigne G., Piette E., Paquet J., Daoust R. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014. Vol. 76, Issue 4. P. 1142–1150. doi: <http://doi.org/10.1097/ta.0000000000000188>
7. Bauchat J. R., Habib A. S. Evidence-Based Anesthesia for Major Gynecologic Surgery // *Anesthesiology Clinics*. 2015. Vol. 33, Issue 1. P. 173–207. doi: <http://doi.org/10.1016/j.anclin.2014.11.011>
8. Nelson G., Kalogera E., Dowdy S. C. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology // *Gynecologic Oncology*. 2014. Vol. 135, Issue 3. P. 586–594. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.006>
9. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis / Nir R.-R., Nahman-Averbuch H., Moont R., Sprecher E., Yarnitsky D. // *European Journal of Pain*. 2016. Vol. 20, Issue 7. P. 1025–1043. doi: <http://doi.org/10.1002/ejp.842>
10. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review / Bacchi S., Palumbo P., Sponta A., Coppolino M. F. // *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 11, Issue 1. P. 52–64. doi: <http://doi.org/10.2174/187152312803476255>
11. Samad T. A., Sapirstein A., Woolf C. J. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets // *Trends in Molecular Medicine*. 2002. Vol. 8, Issue 8. P. 390–396. doi: [http://doi.org/10.1016/s1471-4914\(02\)02383-3](http://doi.org/10.1016/s1471-4914(02)02383-3)
12. Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? / Zidar N., Odar K., Glavac D., Jerse M., Zupanc T., Stajer D. // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008. Vol. 13, Issue 9b. P. 3753–3763. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00430.x>
13. Consalvi S., Biava M., Poce G. COX inhibitors: a patent review (2011 – 2014) // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2015. Vol. 25, Issue 12. P. 1357–1371. doi: <http://doi.org/10.1517/13543776.2015.1090973>
14. Role of peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in visceral nociception in rats / McRoberts J. A., Coutinho S. V., Marvizón J. C. G., Grady E. F., Tognetto M., Sengupta J. N. et. al. // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, Issue 7. P. 1737–1748. doi: <http://doi.org/10.1053/gast.2001.24848>

15. De Kock M. F., Lavand'homme P. M. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2007. Vol. 21, Issue 1. P. 85–98. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.12.006>
16. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. “Balanced analgesia” in the perioperative period: is there a place for ketamine? // Pain. 2001. Vol. 92, Issue 3. P. 373–380. doi: [http://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00278-0](http://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00278-0)
17. Visser E., Schug S. A. The role of ketamine in pain management // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2006. Vol. 60, Issue 7. P. 341–348. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.06.021>
18. Carstensen M., Moller A. M. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials // British Journal of Anaesthesia. 2010. Vol. 104, Issue 4. P. 401–406. doi: <http://doi.org/10.1093/bja/aeq041>
19. Himmelseher S., Durieux M. E. Ketamine for Perioperative Pain Management // Anesthesiology. 2005. Vol. 102, Issue 1. P. 211–220. doi: <http://doi.org/10.1097/00000542-200501000-00030>
20. Vosoughin M., Mohammadi S., Dabbagh A. Intravenous ketamine compared with diclofenac suppository in suppressing acute postoperative pain in women undergoing gynecologic laparoscopy // Journal of Anesthesia. 2012. Vol. 26, Issue 5. P. 732–737. doi: <http://doi.org/10.1007/s00540-012-1399-1>
21. Siddiqui K., Khan F. Effect of preinduction low-dose ketamine bolus on intra operative and immediate postoperative analgesia requirement in day care surgery: A randomized controlled trial // Saudi Journal of Anaesthesia. 2015. Vol. 9, Issue 4. P. 422–427. doi: <http://doi.org/10.4103/1658-354x.159468>
22. Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the Tromsø study / Johansen A., Romundstad L., Nielsen C. S., Schirmer H., Stubhaug A. // Pain. 2012. Vol. 153, Issue 7. P. 1390–1396. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.018>
23. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults / Brinck E. C., Tiippana E., Heesen M., Bell R. F., Straube S., Kontinen V. // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.cd012033>
24. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review / Radvansky B. M., Shah K., Parikh A., Sifonios A. N., Le V., Eloy J. D. // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. P. 1–10. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/749837>
25. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery / Stubhaug A., Breivik H., Eide P. K., Kreunen M., Foss A. // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1997. Vol. 41, Issue 9. P. 1124–1132. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04854.x>
26. Mion G. Is it time to cease the single low-dose ketamine injection at induction of anesthesia? // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2017. Vol. 61, Issue 10. P. 1377–1378. doi: <http://doi.org/10.1111/aas.12996>

Received date 21.03.2019

Accepted date 12.04.2019

Published date 31.05.2019

Клигуненко Олена Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
E-mail: klygunenko@gmail.com

Халімончик Вікторія Володимирівна, асистент, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
E-mail: victoria_kh@ukr.net