

Аналіз ефективності габапентину у періопераційному знеболюванні при артроскопічних оперативних втручаннях

О.А. БУР'ЯНОВ, Т.М. ОМЕЛЬЧЕНКО, Ю.Л. СОБОЛЕВСЬКИЙ

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Резюме

Анализ эффективности габапентина в периоперационном обезболивании при артроскопических оперативных вмешательствах

А.А. Бурьянов, Т.Н. Омельченко, Ю.Л. Соболевский

Проведена оценка анальгетического действия габапентина (препарат Тебантин) в суточной дозе 900 мг в комплексном периоперационном обезболивании при выполнении артроскопических оперативных вмешательств у 58 больных с застарелыми внутрисуставными поражениями плечевого (20) и коленного суставов (38). Применение габапентина позволило достоверно ($p < 0,01$) уменьшить интенсивность болевого синдрома в послеоперационный период в основной группе (10,3/12,5 по ВАШ), полностью избежать необходимости применения наркотических анальгетиков, предотвратить возникновение ряда побочных эффектов, связанных с их использованием, раньше начать реабилитационные мероприятия. Комплексный подход к лечению болевого синдрома с признаками нейропатии при внутрисуставных повреждениях в периоперационный период при применении артроскопии, который включает препараты метаболического, антиоксидантного, противовоспалительного и анальгетического действия, физиотерапевтические и физические мероприятия позволяет получить положительные результаты в большинстве случаев в более короткие сроки.

Ключевые слова: артроскопия, болевой синдром, периоперационное обезбоживание, тебантин

Summary

Effectiveness Analysis Gabapentin in the Perioperative Anesthesia for Arthroscopic Surgery

A. Burianov, T. Omelchenko, U. Sobolevsky

An assessment of analgesic action of gabapentin (Tebantin) at a daily dose of 900 mg in the complex perioperative analgesia when performing arthroscopic surgery in 58 patients with old intraarticular lesions in the shoulder (20) and knee (38). Application tebantin allowed significantly ($p < 0,01$) reduce pain intensity in the postoperative period in the study group (10,3/12,5 in VAS), to completely avoid the need for narcotic analgesics, prevent the emergence of side effects associated with their use, before to begin rehabilitation activities. An integrated approach to the treatment of pain with signs of neuropathy in the perioperative period with application of arthroscopy, which includes metabolic, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic effect drugs, physical therapy and physical activity can produce positive results in most cases more quickly.

Key words: arthroscopy, pain, perioperative analgesia, tebantin

Застосування безпечних та ефективних методів багатокomпонентної анальгезії у хворих з патологією опорно-рухового апарату зумовлює можливість ранньої активізації та початку відновного лікування, забезпечує раннє відновлення рухової функції, зменшення часу перебування у стаціонарі та тривалості періоду непрацездатності, зменшення вартості лікування. У зазначеній категорії хворих знеболювання є особливою проблемою через наявність глибокого м'язово-суглобового болю, що є різновидом соматичного болю з сегментарною іннервацією, а також формування болювого синдрому невропатичного характеру.

Знеболююча терапія у хворих з ушкодженнями та захворюваннями опорно-рухового апарату є складною, багатокomпонентною проблемою, що потребує індивідуального підходу з урахуванням конкретних патогенетичних механізмів виникнення болю та дотримання ознак ефективності, безпечності та адекватності лікування (Гурев С.О., 2008).

При цьому протибольове лікування передбачає вплив на периферичні та центральні компоненти полімодального болюво-

го синдрому. Для впливу на периферичні ланки патогенезу застосовуються препарати з групи нестероїдних протизапальних, переважно селективні інгібітори ЦОГ-2, що мають більш виражену протизапальну та протибольову активність. Вплив на центральні модальні компоненти досягається двома шляхами.

Перший шлях – гальмування процесу формування болювого імпульсу у задніх рогах спинного мозку. З цієї метою застосовуються протисудомні препарати (вальпроати та бензодіазепіни); антагоністи α_2 -адренорецепторів (клонідіни); блокатори зворотного захоплення серотоніну (амітриптилін).

Другий шлях – зниження сприйняття болю в структурах головного мозку за рахунок гальмування болювої імпульсації. З цієї метою застосовуються опіатні (тримеперидин) або опіатоподібні препарати (трамадолу гідрохлорид як неселективний антагоніст опіоїдних m-рецепторів).

Сьогодні питання недостатнього усунення болю м'язово-скелетного походження після хірургічних втручань перебуває в центрі уваги анестезіологів та ортопедів-травматологів. Доведено,

що недолікований гострий біль призводить до його хронізації, з формуванням вогнища патологічного больового збудження у центральній нервовій системі (ЦНС) [3]. Це спонукає до розробки нових фармакологічних препаратів та схем їх застосування при лікуванні больового синдрому (E.F. Ekman, L.A. Komar, 2005). В основі будь-якого болю лежать порушення нейрональної пластичності, тобто здатності нейронів значно змінювати свою структуру, функцію або біохімічний профіль залежно від повторної аферентації. Це поняття є основою для розуміння трансформації гострого болю у хронічний [3]. Місцеве запалення в пошкоджених тканинах збільшує больовий аферентний вплив. Важливу роль у зміні пластичних властивостей нервової системи відіграє запалення. Його цілеспрямоване усунення може запобігти змінам в ЦНС, які призводять до хронічного болю. Тому важливо усунути біль і запалення як на периферичному, так і на центральному рівнях. Метод післяопераційного знеболювання не можна розглядати у відриві від перед- та інтраопераційного періодів, оскільки необхідно, щоб інтраопераційна аналгезія тривала і в післяопераційний період.

Наразі, з метою періопераційного знеболення при значній інтенсивності больового синдрому поряд із протизапальними та опіатними анальгетиками застосовуються препарати для гальмування процесу формування больової аферентної імпульсації. В ряді робіт доведено ефективність препаратів цієї групи, зокрема габапентину, у лікуванні невропатичного больового синдрому при онкологічних захворюваннях [6, 7, 10], діабетичній нейропатії [4], розсіяному склерозі та постгерпетичній невралгії [14], а також з метою знеболення при кардіохірургічних втручаннях [8, 9, 11, 12].

Габапентин (1-(амінометил)-ціклогексаноцтова кислота) є структурним аналогом гама-аміномасляної кислоти (ГАМК). Спочатку був зареєстрований у 1994 р. як антиепілептичний засіб, а незабаром показав здатність лікувати невропатичний біль при постгерпетичній невралгії (A.Z. Segal і співавт., 1996; H. Rosner і співавт., 1996), полімієлітній нейропатії (J.J. Zarр, 1996) і симпатичній рефлекторній дистрофії (G.A. Mellick, 1997). Надалі за результатами плацебо-контрольованих клінічних досліджень було підтверджено наявність у габапентину безпосереднього ефекту при діабетичній нейропатії (M. Vascopja і співавт., 1998) і рефлекторній симпатичній дистрофії (M. Rowbotham і співавт., 1998), а експерименти з моделями на тваринах дозволили визначити деякі механізми анальгетичної дії препарату (M.J. Field, 1997; Y.Lu, 1999).

Згідно з сучасним трактуванням невропатичний больовий синдром з'являється при ураженні або дисфункції нервової системи [13]. Причинами невропатичного болю можуть бути ураження нервової системи на будь-якому рівні, починаючи від периферичних нервів і закінчуючи корою великих півкуль [2]. Він може бути постійним або нестійким, іноді стріляючого характеру; як правило, описується як біль гострого, колючого, ріжучого, пекучого характеру або як неприємне відчуття. Невропатичний біль – це гострий чи хронічний біль, викликаний ушкодженням периферичної та/або центральної нервової системи при розвитку дисфункції ноцицептивної та антиноцицептивної систем. На відміну від ноцицептивного болю, що є адекватною фізіологічною реакцією на больовий подразник чи ушкодження тканин, невропатичний біль неадекватний до характеру, інтенсивності чи тривалості впливу подразника.

У популяції невропатичний біль зустрічається в 1–1,5% випадків та об'єднує цілу групу хронічних больових синдромів. Найчастіше біль виникає при діабетичній та алкогольній невропатії – у 25–45% випадків [2]. Типовими прикладами невропатичного болю є невралгія трійчастого нерва, фантомний біль, постінсультний центральний біль, синдром діабетичної стопи (СДС) тощо. Невропатичний біль має низку особливостей, що відрізняють його від ноцицептивного болю як клінічно, так і патофізіологічно [5].

1. Невропатичний біль має характер дизестезії. Патогномонічними характеристиками для нього вважають визначення: пекучого та стріляючого характеру (частіше – тупий, пульсуючий або давлячий біль).
2. У значній кількості випадків невропатичного болю реєструється часткова втрата чутливості.
3. Характерними є вегетативні розлади, такі як зниження кровотоку, гіпер- та гіпогідроз у ділянці болю. Біль часто посилює або сам викликає емоційно-стресові порушення.
4. Як правило, відзначається алодинія – больове відчуття у відповідь на низькоінтенсивні подразнення, що в нормальних умовах не викликають болю. Наприклад, легкий дотик, подих вітру або проведення м'якою ганчіркою викликають різкий біль (больовий постріл). Понад 100 років тому Trousseau (1877) відзначив подібність між пароксизмальним стріляючим болем при невралгії та епілептичними нападами. На сьогодні відомо, що будь-який неврогенний біль стріляючого характеру може лікуватися антиконвульсантами.
5. Характерною рисою, яка не має й досі свого пояснення, є те, що невропатія, навіть різка її форма, не заважає хворому спокійно засинати. Однак, якщо хворий засинає, він часто раптово прокидається від сильного болю.
6. Неврогенний біль нечутливий до морфіну та інших опіатів у звичайних анальгетичних дозах. Це демонструє, що механізм неврогенного болю відмінний від опіоїд-чутливого ноцигенного болю.

Невропатичний біль представлений двома основними компонентами: спонтанним (стимуль незалежним) болем та викликаною (стимуль залежною) гіпералгезією. Спонтанний біль може бути постійним чи пароксизмальним. До постійного болю належить біль ниючого та пекучого характеру; до пароксизмальних – біль стріляючого характеру [1].

Невропатичний біль посилюється вночі, послаблюється під час руху. Характерні й інші прояви сенсорної невропатії: оніміння, печія, парестезії. Часто – підвищена реакція на больове подразнення (гіпералгезія) або доторкування (гіперестезія), а також сприйняття не больового подразнення як больового (алодинія). Гіперестезію, гіпералгезію та алодинію об'єднують терміном «гіперпатія». Моторна невропатія проявляється слабкістю в ногах під час ходіння, особливо при ходьбі вниз сходами.

Діагностика невропатичного болю часто є для лікарів складним завданням. З метою верифікації невропатичного болю проводиться оцінка чутливості (вібраційної, тактильної, температурної) або електронейроміографія.

У хворих із застарілими пошкодженнями внутрішньосуглобових структур колінного суглоба (менісків, зв'язок, суглобового хряща), застарілими пошкодженнями сухожилків ротаторної манжети та

капсули плечового суглоба, післятравматичними змінами у гомілковостопному суглобі (контрактури, нестабільність, осьові деформації) спостерігається стійкий інтенсивний больовий синдром, що характеризується ознаками як соматичного, так і невропатичного болю. Для боротьби з невропатичним болем часто потрібне доповнення знеболюючої терапії нейроактивними або нейромодуляторними неопіоїдними ад'ювантними засобами. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) останні застосовуються на всіх рівнях знеболювання для самостійного послаблення болю або для посилення знеболюючого ефекту, в тому числі опіоїдів. У зв'язку з цим в комплекс фармакологічного періопераційного знеболення у даній категорії хворих при плануванні артроскопічного хірургічного втручання введено габапентин виробництва фірми Піхтер Гедеон (торгова назва Тебантин).

Мета дослідження – оцінка анальгетичної дії габапентину в комплексному періопераційному знеболенні при виконанні артроскопічних оперативних втручань у хворих із застарілими внутрішньосуглобовими ураженнями плечового та колінного суглобів.

Матеріали та методи дослідження

З метою періопераційної анальгезії було проведено комплексне дослідження 58 хворих з застарілими пошкодженнями внутрішньосуглобових структур колінного та плечового суглоба (зв'язок, менісків, суглобового хряща колінного суглоба; сухожилків ротаторної манжети та капсули плечового суглоба, адгезивний капсуліт). Усі хворі мали виражений стійкий больовий синдром з ознаками змішаного соматичного та невропатичного болю. Вік пацієнтів становив від 18 до 55 років (середній вік – 32,9 року). До основної групи увійшло 28 пацієнтів, до групи порівняння – 30 пацієнтів, що були ідентичними за статтю та віком, мали схожі патологічні процеси та перенесли подібні за тяжкістю оперативні втручання. Пацієнти основної групи з метою знеболення у передопераційний період за три доби до операції отримували габапентин у дозі 300 мг (перша доба), 600 мг (друга доба), 900 мг (третя доба). В день оперативного втручання та у післяопераційний період протягом 10 діб хворим призначався габапентин у дозі 900 мг на добу, з подальшим зниженням дози на 300 мг кожні дві доби. В групі порівняння у післяопераційний період застосовували стандартне знеболення. Пацієнти отримували 1 мл 2% розчину тримеперидину 1 раз на добу протягом 1–3 діб. В обох групах в післяопераційний період протягом 14 діб також застосовували протизапальний селективний НПЗП – мелоксикам в добовій дозі 15 мг, метаболічний та антиоксидантний засіб тіотріазолін в добовій дозі 8 мл 2,5% розчину. За показаннями призначалися хондропротекторні препарати. У всіх хворих в якості операційного знеболення використовували спинномозкову анестезію, крім хворих, яким виконувалася артроскопія плечового суглоба під інтубаційним наркозом.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- необхідність одномоментного прийому транквілізаторів, антидепресантів та інших антиконвульсантів;

- необхідність прийому харчових або медикаментозних субстратів, які містять етанол;
- факт або підозра щодо алергії на габапентин;
- наявність у пацієнтів будь-якого з перелічених захворювань або станів: алкоголізм, наркоманія, психічні захворювання, епілепсія, суїцид в анамнезі, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, мальабсорбція, печінкова та ниркова недостатність, бронхіальна астма, асцит, паранефрит, період вагітності або лактації.

Ефективність знеболення оцінювали у всіх хворих за такими критеріями: інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою у першу добу після оперативного втручання, через 2 доби, через 3 доби та на 10-ту добу після оперативного втручання; вплив препарату на загальне самопочуття хворого та виникнення побічних ефектів. Візуальна аналогова шкала болю – ВАШ (Visual analog pain scale [VAS], Huskisson) є загальним інструментом оцінки ступеня больового синдрому при багатьох патологічних станах. Це горизонтальна лінія з позначками від 0 до 100 мм, початок якої відповідає відсутності больових відчуттів, закінчення – максимальному болю. Для відповіді на питання про ступінь своїх больових відчуттів пацієнту пропонується відмітити точку на шкалі (рис. 1).

Оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ (Huskisson)

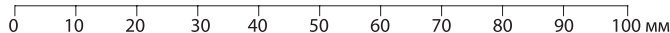


Рис. 1. Візуальна аналогова шкала

За нозологією та типом оперативного втручання розподіл хворих представлений у таблиці 1.

Результати та їх обговорення

Спостереження за хворими обох груп проводили в динаміці: в першу добу після оперативного втручання, через 2 доби, через 3 доби та на 10-ту добу після оперативного втручання. Також фіксували наявність побічних ефектів застосування габапентину та/або наркотичних анальгетиків і загальне самопочуття хворих. Оцінку інтенсивності больового синдрому у післяопераційний період проводили в другій половині дня, що дозволяло визначити наявність потреби у застосуванні наркотичних анальгетиків. Як зазначалося,

Таблиця 1. Розподіл хворих основної та порівнюваної груп залежно від локалізації та характеру ураження (n, %)

Характер ураження	Застарілі пошкодження внутрішньосуглобових структур колінного суглоба (зв'язок, менісків, суглобового хряща тощо)		Пошкодження сухожилків ротаторної манжети та капсули плечового суглоба, адгезивний капсуліт тощо		Всього у групі	
	n	%	n	%	n	%
Основна група	18	31	10	17	28	48
Група порівняння	20	35	10	17	30	52
Всього	38	66	20	34	58	100

Таблиця 2. Оцінка середніх показників рівня больового синдрому у хворих в післяопераційний період в динаміці за ВАШ (Visual analog pain scale [VAS], Huskisson) та контроль виникнення побічних ефектів

Характер оперативного втручання	Групи спостереження в динаміці							
	Перша доба		Друга доба		Третя доба		Через 10 діб	
	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння	Основна	Порівняння
Реконструктивно-відновна артроскопія колінного суглоба	49,8	86,7	47,9***	80,2*	45,3***	59,8*	10,3*	26,5*
Реконструктивно-відновна артроскопія плечового суглоба	56,3	89,4	54,8***	82,6*	49,6**	60,6*	12,5*	28,4*
Контроль виникнення побічних ефектів	Кількість випадків у групах (n)							
Диспепсія, біль в животі, нудота, закреп	3	5	1	4	–	2	–	–
Сонливість	–	8	–	8	–	3	–	–
Головний біль	2	8	5	8	7	3	–	–
Дезорієнтація	–	–	–	–	–	–	–	–
Задишка	–	–	–	–	–	–	–	–
Шкірний висип	–	–	–	–	–	–	–	–
Набряки	–	–	–	–	–	–	–	–
Інтоксикація	–	–	–	–	–	–	–	–
Порушення дихання	–	–	–	–	–	–	–	–
Затримка сечі	–	–	–	–	–	1	–	–

Примітки: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p > 0,05$.

габепентин (препарат Тебантин) було застосовано у 28 хворих основної групи. Тридцять пацієнтів групи порівняння у післяопераційний період з метою знеболення отримували наркотичні анальгетики за вказаною схемою. Крім того, до комплексу медикаментозного лікування в обох групах входили метаболічний (тіотріазолін) та нестероїдний протизапальний (мелоксикам) препарати у загальноприйнятих середньотерапевтичних дозах протягом 10–14 діб після оперативного втручання.

У 18 (31%) пацієнтів основної групи та у 20 (35%) пацієнтів з групи порівняння було виконано артроскопічну ревізію колінного суглоба ($n=38$). У 10 (17%) хворих основної групи та у 10 (17%) – з групи порівняння ($n=20$) виконано артроскопію плечового суглоба. Результати оцінки інтенсивності больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою болю та контроль побічних ефектів наведено в таблиці 2.

Оцінка результатів лікування за ВАШ (VAS, Huskisson) засвідчила, що в основній групі пацієнтів, яким габепентин було призначено за три доби до оперативного втручання, інтенсивність больового синдрому в першу добу після операції становила 49,8/56,3, що у 1,75 разу менше, ніж у хворих групи порівняння. Це дозволило уникнути необхідності знеболення за допомогою опіатних анальгетиків у всіх без винятку хворих основної групи спостереження. У наступні дві доби в основній групі спостерігали вкрай

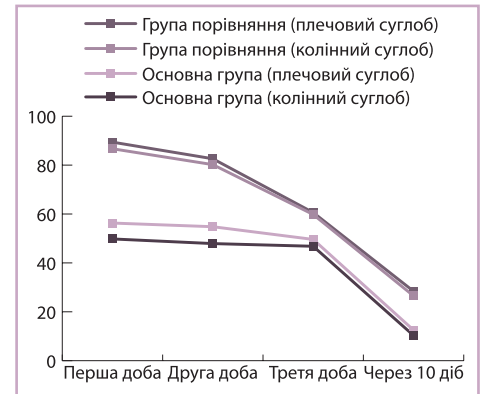


Рис. 2. Динаміка зміни показників болю в основній та порівнюваній групах за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)

незначну тенденцію до зниження больового синдрому ($p > 0,05$), однак через 10 діб інтенсивність болю у хворих в основній групі, незважаючи на суттєвий об'єм виконаного оперативного втручання, була незначною і становила 10,3/12,5. Водночас у групі порівняння, де в післяопераційний період проводили знеболення за допомогою опіатних анальгетиків, динаміка була абсолютно іншою. Наприкінці дня першої доби після операції спостерігався значний рівень больового синдрому – 86,7/89,4, що пояснювалося значним об'ємом оперативного втручання та зумовлювало необхідність застосування наркотичних анальгетиків.

У подальшому визначалося достовірне зниження больового синдрому ($p < 0,01$), але його ступінь зумовлював потребу у застосуванні опіатів протягом 1–2 діб. До десятої доби після операції інтенсивність больового синдрому в групі порівняння також значно знизилася (26,5/28,4), але майже вдвічі перевищувала відповідні показники основної групи хворих (10,3/12,5) (рис. 2).

Отже, застосування габепентину з метою периопераційного знеболення при артроскопічних втручаннях на колінному та плечовому суглобах у хворих зі стійким больовим синдромом і наявністю ознак невропатичного болю дозволяє майже вдвічі знизити його інтенсивність як у перші години та дні після оперативного втручання, так і на десяту добу після нього порівняно з традиційними методами знеболення із застосуванням опіатних анальгетиків.

Серед побічних ефектів, що були викликані застосуванням фармакологічних засобів, в основній групі спостерігалися диспептичні розлади у 3 хворих та головний біль у перші три доби після операції у 7 хворих. Диспептичні розлади тривали впродовж першої доби, а потім зникали без застосування будь-якої терапії. Головний біль автори пов'язують, насамперед, з порушенням хворими ліжкового режиму після спинномозкової анестезії та особливостями її виконання. Після проведення загальнотерапевтичних заходів спостерігався швидкий регрес зазначених побічних симптомів, а на десяту добу побічний вплив препаратів не спо-

стерігався. У групі порівняння після застосування опіатних анальгетиків було зареєстровано ознаки побічної дії у вигляді сонливості (8), нудоти (5), головного болю, що, ймовірно, також викликаний особливостями після проведеної спинномозкової анестезії (8). В одного хворого на 3-тю добу виникла затримка сечовиділення.

Висновки

Застосування габапентину (Тебантин) для периопераційного знеболювання при виконанні артроскопічних оперативних втручань у хворих із застарілими внутрішньосуглобовими ураженнями, стійким больовим синдромом та ознаками невropатичного болю дозволяє значно знизити його інтенсивність у післяопераційний період, повністю уникнути необхідності застосування опіатного знеболення або значно зменшити його тривалість та дози, а також

запобігти виникненню низки побічних ефектів, пов'язаних із використанням наркотичних анальгетиків.

До десятої доби після оперативного втручання при застосуванні габапентину (Тебантин) у добовій дозі 900 мг спостерігається значне зменшення больового синдрому, що дозволяє хворим раніше розпочинати реабілітаційні заходи та сприяє зменшенню тривалості періоду непрацездатності.

Комплексний підхід до лікування больового синдрому з ознаками невropатії, що включає препарати метаболічної, антиоксидантної, протизапальної та анальгетичної дії, фізіотерапевтичні та фізичні заходи дозволяє отримати позитивні результати в більшості випадків у більш короткі терміни.

Під час дослідження не спостерігалось тяжкого побічного впливу габапентину (Тебантин), за якого була б необхідна терапевтична корекція або виникали ускладнення.

Література

1. Барінов А.Н. Лечение невropатических болевых синдромов // Укр. мед. часопис. – 2007. – №2 (58). – С. 91–96.
2. Данилов А.Б. Использование габагамма в лечении болевой формы диабетической невropатии // Міжнар. неврол. журн. – 2008. – №3 (19). – С. 111–114.
3. Кобеляцкий Ю.Ю. Современные аспекты периоперационного обезболивания в травматологии и ортопедии // Здоров'я України. – 2008. – №8. – С. 29–30.
4. Backonja M., Beydoun A., Edward K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 1831–1836.
5. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management // Br. Med. Bull. – 1991. – Vol. 47(3). – P. 644–666.
6. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C. et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer study group // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 2909–2917.
7. Caraceni A., Zecca E., Martini C., DeConno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain // J. Pain Symptom Manage. – 1999. – Vol. 17. – P. 441–445.
8. Dahl J.B., Mathiesen O., Moiniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of postoperative pain // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2004. – Vol. 48. – P. 1130–1136.
9. Decosterd I., Allchorne A., Woolf C.J. Differential analgesic sensitivity of two distinct neuropathic pain models // Anesth. Analg. – 2004. – Vol. 99. – P. 457–463.
10. Farrar J.T., Portenoy R.K. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics // Oncology. – 2001. – Vol. 15. – P. 1435–1442.
11. Mangano D.T., Siliciano D., Hollenberg M. et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group // Anesthesiology. – 1992. – Vol. 76. – P. 342–353.
12. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 95. – P. 43–51.
13. Robert H. Dworkin, Alec B. O'Connor, Miroslav Backonja et al. Neuropathic pain // Pain. – 2008. – Vol. 132. – P. 231–251.
14. Rowbotham M., Harden N., Stacey B., Bernstein P., Magnum-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A double blind randomized controlled trial // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 1837–1842.