

# Влияние лорноксикама на систему гемостаза пациентов после краниотомии в раннем послеоперационном периоде

А. А. Имаев<sup>1</sup>, Е. В. Долматова<sup>2</sup>, А. В. Соленкова<sup>1</sup>,  
А. В. Мошкин<sup>1</sup>, А. С. Куликов<sup>1</sup>, А. Ю. Лубнин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», ФАНО, 125047, г. Москва;

<sup>2</sup>Общеклиническая больница штата Массачусетс, Бостон, MA 02114-2622, США

## Lornoxicam effect on emostasis in patients after craniotomy in early postoperative period

A. A. Imaev<sup>1</sup>, E. V. Dolmatova<sup>2</sup>, A. V. Solenkova<sup>1</sup>, A. V. Moshkin<sup>1</sup>, A. S. Kulikov<sup>1</sup>, A. Yu. Lubnin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBI "Burdenko Scientific Research Neurosurgery Institute", FASO, 125047, Moscow;

<sup>2</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114-2622, USA

НПВС, представителем которых является, в частности, лорноксикам, являются лидерами среди препаратов для лечения послеоперационной боли. Одним из побочных эффектов данной группы препаратов считается подавление гемостаза, что особенно опасно в нейрохирургии. Цель работы: оценить влияние лорноксикама, применяемого в периоперационном периоде, на систему гемостаза. В исследование было включено 20 пациентов, перенесших плановую краниотомию для удаления опухоли мозга. Лорноксикам применялся в режиме упреждающей анальгезии: 8 мг при индукции анестезии и далее по 8 мг каждые 8 ч в течение 3 сут. Для оценки системы гемостаза использовалась ТЭГ и оценка агрегационной функции тромбоцитов (PFA) перед операцией, на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции. Гипокоагуляции, а также изолированного угнетения агрегации тромбоцитов, не было отмечено ни у одного пациента ни на одном этапе исследования. Более того, была отмечена тенденция к смещению значений показателей ТЭГ в пределах нормальных значений в сторону гиперкоагуляции. Данный эффект может быть связан с естественной реакцией организма на интраоперационную травму, превышающей по своему влиянию на гемостаз гипокоагуляционный эффект НПВС. Применение лорноксикама по схеме упреждающей анальгезии не усиливает риск геморрагических осложнений у нейрохирургических пациентов. *Ключевые слова:* НПВС, лорноксикам, послеоперационное обезболивание, нейрохирургия, гемостаз.

**Для цитирования:** Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (3): 5—13

Lornoxicam, one of NSAIDs, is considered as effective medication for postoperative analgesia. One of the well-known side effects of NSAIDs is hypocoagulation which can be dangerous in neurosurgery. The goal of this study was assessment of lornoxicam influence on hemostasis in perioperative period. Materials and methods: 20 patients after craniotomy for tumor removal were enrolled in the study. Lornoxicam was used in "scheduled" dosing mode: 8 mg during anesthesia induction, followed by 8 mg each 8 hours for 3 days. TEG and PFA analysis were used for hemostasis assessment on 0,1,3 and 5 days of perioperative period. Results: We didn't detected hypocoagulation in patients during the study. Moreover we noted a tendency for hypercoagulation in early postoperative period. It can be explained by hemostasis activation by intraoperative trauma. This effect is seemed more significant than hypocoagulation effect of NSAID in our group of patients. Conclusion: "Scheduled" dosing of lornoxicam don't inhibit hemostasis in neurosurgical patients. *Keywords:* NSAIDs, lornoxicam, postoperative analgesia, neurosurgery, hemostasis.

**Citation:** Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (3): 5—13 (In Russ.)

Терапия острой послеоперационной боли в разных областях хирургии основывается на комбинации принципов безопасности и максимальной эффективности анальгетических препаратов. Для этого используются препараты местных анестетиков, нестероидных противовоспалительных средств и наркотических анальгетиков. Наиболее распространено применение НПВС как в комбинации с другими препаратами, так и в режиме моноте-

рапии для лечения послеоперационного болевого синдрома [1–3].

Широкое применение НПВС в нейрохирургической клинике обусловлено в первую очередь отсутствием у них угнетающего влияния на центральную нервную систему и редким проявлением эметических эффектов, свойственных наркотическим анальгетикам [4–6]. Применение НПВС позволяет отсрочить и даже исключить применение опиоидов [2], что может приветствоваться в нейрохирургии. Однако НПВС должны применяться у нейрохирургических больных с осторожностью, т. к. в связи с угнетением агрегации тромбоцитов, теоретически

### Для корреспонденции:

Имаев Александр Александрович, e-mail: aimaev@nsi.ru

### Correspondence to:

Aleksandr Imaev, e-mail: aimaev@nsi.ru

эти препараты могут повышать риск формирования послеоперационной гематомы [1, 7, 8].

В хирургической клинике института нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко для терапии острой послеоперационной боли применяются различные препараты из группы НПВС, но наибольшим предпочтением пользуется лорноксикам. Выбор данного препарата для терапии острого послеоперационного болевого синдрома у пациентов, перенесших краниотомию, был обусловлен двумя основными причинами. Первая: лорноксикам — один из самых мощных анальгетиков из группы НПВП [2, 5, 9, 10–12]. Вторая: парентеральную форму препарата можно применять внутривенно, после чего без потери эффекта можно переходить к пероральным формам данного препарата [1, 4, 5]. Мы не используем внутримышечный путь введения, чтобы избежать дополнительной, излишней травматизации пациентов в послеоперационном периоде.

Цель работы. Проведение данной работы обусловлено практическим интересом: для формирования программы послеоперационного обезболивания для нас важно было выяснить, что же происходит с системой гемостаза в условиях применения лорноксикама для терапии острого послеоперационного болевого синдрома у пациентов после интракраниального вмешательства, у которых исходно отсутствуют проблемы с системой гемостаза.

## Материалы и методы

Перед началом исследования было получено одобрение этического комитета института нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. Каждый участвующий в исследовании пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

В работу было включено 20 пациентов, перенесших операцию по удалению интракраниальной опухоли, расположенной либо в передней (менингиома основной кости), либо в задней черепной ямке (невринома или менингиома мостомозжечкового угла), которым в течение периоперационного периода проводилась лабораторная оценка функциональных показателей системы гемостаза. Выбор пациентов был случайным. Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 73 лет (средний возраст 48,7 года). В исследовании приняли участие 10 мужчин и 10 женщин, которые удовлетворительно перенесли периоперационный период и не имели сопутствующей патологии, требующей соответствующего дополнительного лечения. Для проведения удаления опухоли применялось два стандартных хирургических доступа: для удаления опухолей передней черепной ямки

(ПЧЯ) — птериональный, и для удаления опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) — парамедианный.

Проведение операции происходило в условиях общей комбинированной анестезии. Методика проведения анестезии была сходна для всех пациентов. Индукция анестезии проводилась мидазоламом (0,07 мг/кг ± 0,005 мг), фентанилом (2,8 мкг ± 0,13 мкг), пропофолом (1,75 мг ± 0,25 мг) и рокурониумом (1,07 мг/кг ± 0,08 мг). Далее проводилась интубация трахеи. ИВЛ проводилась в режиме нормовентиляции под контролем показателя EtCO<sub>2</sub> на уровне 35 мм рт. ст. для пациентов, оперированных в положении лежа на спине при осуществлении доступа к опухоли ПЧЯ и на уровне 45 ± 2 мм рт. ст. при операциях в положении сидя при выполнении доступа к опухолям, расположенным в ЗЧЯ. Всем пациентам в данном исследовании была выполнена местная анестезия мягких тканей по линии кожного разреза и локорегиональная анестезия прилегающих дерматомов по ходу чувствительных нервов скальпа. Суммарная дозировка применяемого ропивакаина составила 176 ± 23 мг. Поддержание анестезии при операции на ПЧЯ проводилось комбинацией инфузии пропофола (5 ± 1,5 мг/кг) и фентанила (4 ± 1 мкг/кг) с ингаляцией смеси кислорода (35–30%) и закиси азота (65–70%). Поддержание релаксации обеспечивалось дробным введением рокурония (1,5 ± 0,5 мг/кг/ч). При операциях на ЗЧЯ использовалось такое же сочетание и дозировка препаратов, как и при операциях на ПЧЯ, с той лишь разницей, что вместо дыхательной смеси закиси азота с кислородом применялась смесь кислорода с воздухом в соотношении 30:70. Средняя продолжительность операции составила 232 ± 63 мин. Основу инфузионной терапии составила комбинация коллоидов и кристаллоидов в соотношении 1:4, что в среднем соответствовало 35 ± 5,1 мл на кг веса пациента. Среднее время от окончания операции до экстубации составило 74 ± 26 мин. Интраоперационная кровопотеря у каждого вошедшего в исследование пациента не превысила 10% ОЦК.

Применение лорноксикама (Ксефокам®, Нусомед, Австрия) проводилось в режиме упреждающей анальгезии. Согласно данной схеме первое введение 8 мг препарата в/в проводилось на этапе индукции анестезии, второе — на этапе ушивания операционной раны, а далее по 8 мг лорноксикама через каждые 8 ч в/в до истечения 72 ч после начала операции. Таким образом, в первые сутки, когда происходила операция, пациенты получали 32 мг, а в каждые последующие по 24 мг лорноксикама.

Препаратом резерва был выбран трамадол в разовой дозировке 100 мг (Трамал®, Grunenthal, Германия) для всех пациентов данной группы.

Оценка интенсивности болевого синдрома на основе ВАШ производилась через каждые 12 ч на протяжении 3 сут.

Для функциональной оценки состояния системы гемостаза мы проводили пациентам тромбоэластографию (ТЭГ) (тромбоэластограф TEG-5000, Haemoscope Corporation, США (рис. 1)).



Рис. 1. Внешний вид тромбоэластографа Haemoscope-5000

Первую пробу крови для тромбоэластографии забирали на этапе установки кубитальной вены, до начала индукции анестезии, т. е. проводили анализ состояния системы гемостаза до начала применения лорноксикама. Вторая проба крови соответствовала 1-му послеоперационному сут, когда действие лорноксикама приближалось к своему максимуму. Третья точка исследования приходилась на 3-и сут послеоперационного периода,

что соответствовало завершению введения лорноксикама по схеме, когда теоретически стоит ожидать максимального эффекта исследуемого препарата, в том числе и на гемостаз пациента. Завершающая – четвертая точка исследования соответствовала 5-му послеоперационному дню, 2-му дню после окончания введения лорноксикама по схеме. На последнем этапе мы оценивали гемостаз пациента, когда все возможные эффекты влияния на гемостаз используемого нами лорноксикама были завершены.

В анализаторе Haemoscope-5000 (США) проба крови помещается в одноразовую цилиндрическую кювету, которая фиксируется на подвижной платформе. Платформа совершает возвратно-вращательные движения на угол  $4^{\circ}45'$  при заданной скорости. Вращающаяся цилиндрическая кювета заполняется 0,36 мл исследуемой пробой крови, и в нее погружается ответная часть кюветы – штифт. Штифт плотно прилежит к булавке прибора. Штифт и булавка подвешены на торсионе, сила скручивания которого регистрируется анализатором. Пока штифт и кювета не связаны между собой нитями фибрина и вращение торсиона отсутствует, то мы наблюдаем начальную прямую линию на графике, который представлен на рисунке 2. Образующиеся нити фибрина связывают штифт и кювету, что вовлекает в движение торсион, и на графике происходит раздвоение начальной прямой. Число нитей фибрина увеличивается, прочность их возрастает, амплитуда возвратно-вращательного движения торсиона растет — на графике мы видим увеличивающийся угол расхождения двух кривых. Ротационные движения кюветы через штифт и торсион передаются на регистрирующее устройство, пока амплитуда расхождения кривых не достигнет своего максимума. Цикл ротации длится 10 с. Затем совместное вращение кюветы и штифта происходит

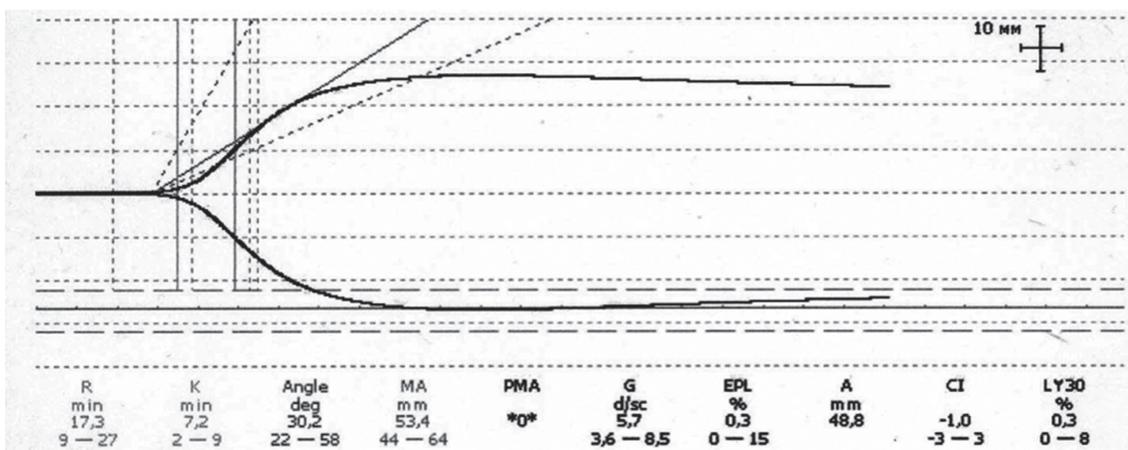


Рис. 2. Нормальная ТЭГ. Протокол проведенного исследования

до завершения исследования пробы по времени. В этот период анализатор отслеживает возможный патологический фибринолиз, который на графике будет выглядеть как симметричное сближение двух расходящихся кривых, возможно, до полного совпадения, и переход в одну совместную прямую.

Образцы крови объемом 0,34 мл брали из специальной пробирки, содержащей цитратный буфер, и помещали в специальные кюветы, в которых содержался 0,1 нормальный раствор кальция хлорида в объеме 0,02 мл, необходимый для нейтрализации действия цитрата пробы крови (режим ТЭГ со стабилизированными образцами крови – citratenative). Были получены все показатели кинетики свертывания ТЭГ, но статистическому анализу подверглись только пять основных показателей ТЭГ— R, K,  $\alpha$ , MA, CI. Кратко рассмотрим физиологическое значение этих показателей:

1. R – время реакции. Это латентное время от начала исследования до появления первых фибриновых нитей. Показатель характеризует ферментативную часть системы гемостаза. Значение в норме 9–27 мин.
2. K – время коагуляции, необходимое для достижения максимальной плотности сгустка; время за которое амплитуда расхождения кривых на графике изменится с 2 до 20 мм. Параметр характеризует кинетику образования сгустка. Значение в норме 2–9 мин.
3.  $\alpha$  – Angledeg. – угол расхождения. Измеряет скорость образования фибринового сгустка (процесс уплотнения или степень прочности формирования сгустка). Значение в норме 22–58.
4. MA – максимальная амплитуда, которая характеризует максимальную плотность сгустка. Прямая функция максимальных динамических свойств фибрина и тромбоцитов, которые связываются с помощью GPIIb/IIIa. Значения в норме 44–64 мм.
5. CI – коагуляционный индекс – расчетный интегративный параметр ТЭГ, который показывает состояние системы гемостаза в общей совокупности на основании значений всех вышеупомянутых значений. Для исчисления коагуляционного индекса необходимы предыдущие четыре параметра:

$$CI = -0,1227r + 0,0092k + 0,166 MA - 0,1241 \alpha - 5,0220,$$

где CI – коагуляционный индекс, r – время реакции, k – время коагуляции, MA – максимальная амплитуда,  $\alpha$  – угол расхождения. Значения CI в норме от –3 до +3.

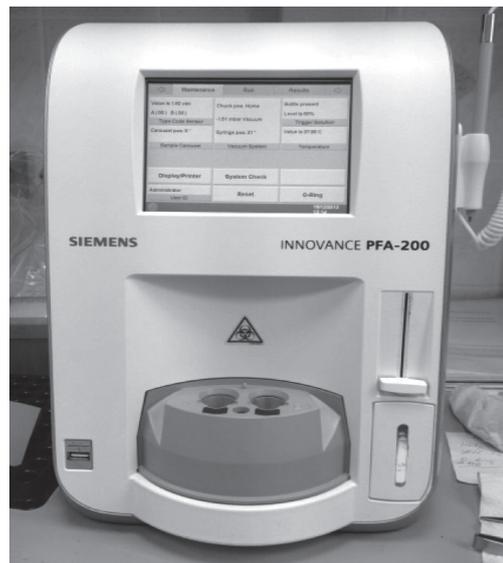


Рис. 3. Внешний вид анализатора функции тромбоцитов PFA-200

В дополнение к ТЭГ, 10 пациентам была проведена оценка агрегационной функции тромбоцитов. Для этого использовали анализатор PFA-200 (Siemens, Germany), изображенный на рисунке 3. ТЭГ и агрегационную функцию тромбоцитов исследовали из одной пробы крови параллельно, в одно и то же время. Анализатор PFA-200 производит имитацию движения крови по капиллярам. Исследуемая проба крови протекает по капилляру, на пути следования которой расположена «мембрана» (апертура), моделирующая повреждение капилляра. В зависимости от функционального состояния тромбоцитов изменяется скорость закрытия апертуры. Скорость закрытия измеряется в секундах. Границы нормы для протокола коллаген/эпинефрин, который был применен для проведения данного исследования, расположены в диапазоне от 84 до 160 с.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в пакете программ «StatSoft STATISTICA 10» и «Microsoft Excel 2010». Учитывая, что распределение большинства показателей не удовлетворяло критериям нормальности (по числу наблюдений, либо по критерию Лиллиефорса), данные представлялись в формате медиана (интерквартильный размах (25–75-й процентиль)). Оценка значимости динамики показателей осуществлялась с применением критерия Вилкоксона. Величина  $p < 0,05$  являлась критерием статистической достоверности.

## Результаты

Введение лорноксикама по упреждающей схеме обеспечило удовлетворительное обезболивание у всех пациентов рассматриваемой группы.

Препарат резерва (трамадол) не применялся ни у одного пациента. Уровень послеоперационной боли по ВАШ не превышал 5 баллов в период 12 ч после операции и был ниже 4 баллов на всех последующих этапах исследования.

Функциональная оценка состояния системы гемостаза по ТЭГ не выявила развития гипокоагуляции на фоне применения лорноксикама ни у одного пациента ни на одном этапе исследования (рис. 4–8). Статистически значимого изменения показателей ТЭГ по ходу исследования не зафиксировано ( $p > 0,05$ ).

Более того, отмечена тенденция к смещению значений показателей ТЭГ в сторону гиперкоагуляции, не выходящих, впрочем, за пределы нормальных значений.

Результирующим параметром ТЭГ является вычисляемый показатель – коагуляционный индекс (CI), который имеет референсный интервал в пределах от  $-3$  до  $+3$ . На рисунке 4 представлена динамика изменений средних значений данного показателя в группе пациентов ( $n=20$ ), получающих терапию лорноксикамом в плановом порядке на протяжении 3 дней.

Анализируя показатель R, который характеризует латентное время от начала исследования до появления первых фибриновых нитей в пробе крови, прослеживается динамика укорочения данного показателя. Начало образования первых фибриновых нитей в исследуемой группе пациентов формировалось раньше на 1-е и 3-и сут по отношению к исходным показателям, а к 5-м сут возвращалось к исходным значениям. Стоит отметить, что прослеживаемая тенденция лишь «вектор движения», а полученные результаты

располагаются в границах нормы для данного показателя. Графически данные динамики среднего значения этого показателя представлены на рисунке 5.

Время, необходимое для достижения максимальной плотности сгустка (параметр K), представленное на рисунке 6, на этапах исследования так же сокращалось. Основное снижение происходило в интервал «до операции» – «1-е сут», затем к последующим измеряемым точкам происходило замедление снижения данного параметра. С практической точки зрения это можно представить как укорочение времени, необходимого для достижения максимальной плотности сгустка. Полученные результаты располагаются в границах нормы для этого показателя.

Изменение показателя  $\alpha$ , отражающего скорость образования прочного фибринового сгустка, указывает на тенденцию к увеличению данного параметра на этапах исследования. Данную динамику наблюдения можно объяснить активацией системы гемостаза в исследуемой группе пациентов, но активацией достаточно «уравновешенной», т. к. все полученные результаты находятся в границах нормы (рис. 7).

Аналогичная тенденция прослеживается и при анализе MA (рис. 8), которая увеличивается от первого этапа исследования к последнему. Все значения параметра максимальной амплитуды располагаются в интервале нормы.

Методика тромбоэластографии оценивает гемостаз, что называется в целом. И в этом случае компрометация агрегационных свойств тромбоцитов может быть уравновешена другими механизмами гемостаза. Для уточнения изолированного

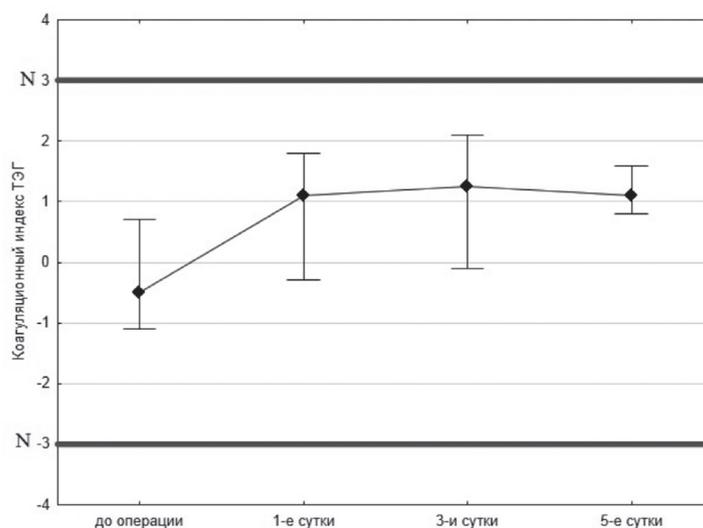


Рис. 4. Динамика коагуляционного индекса (интервал нормы от  $-3$  до  $+3$ )

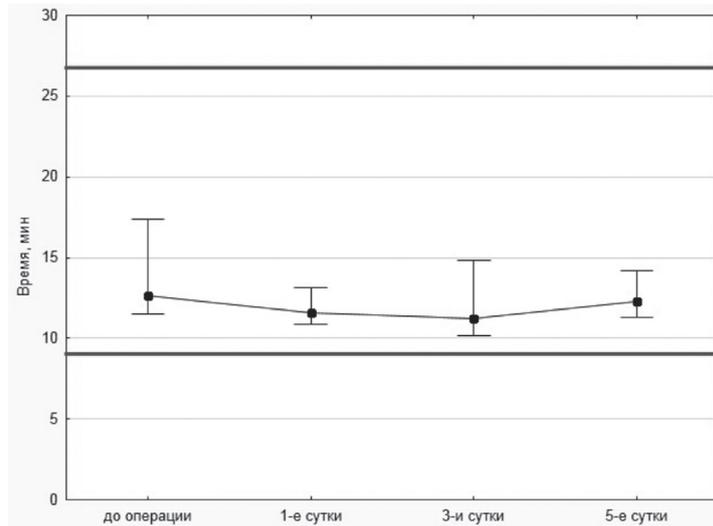


Рис. 5. Динамика показателя R по ТЭГ на этапах исследования (интервал нормы – от 9 до 27 мин)

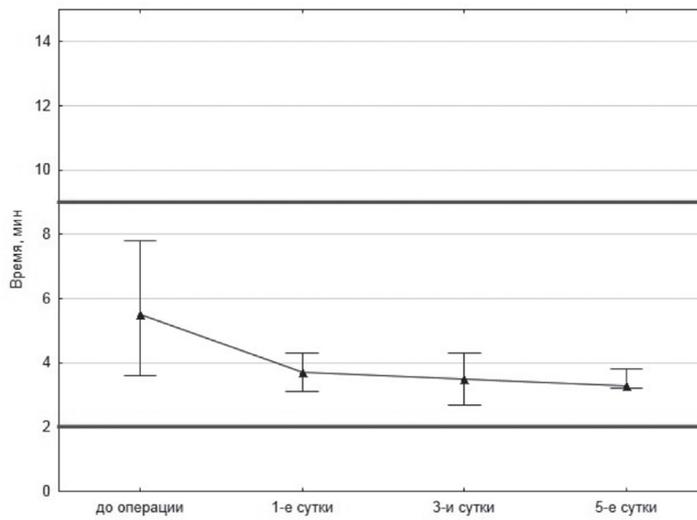


Рис. 6. Динамика показателя К по ТЭГ на этапах исследования (интервал нормы – от 2 до 9 мин)

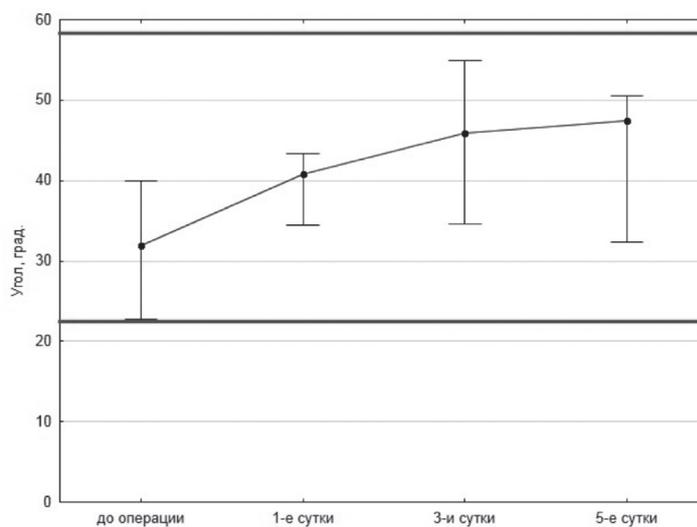


Рис. 7. Динамика угла расхождения  $\alpha$  на этапах исследования (интервал нормы – от 22 до 58 град)

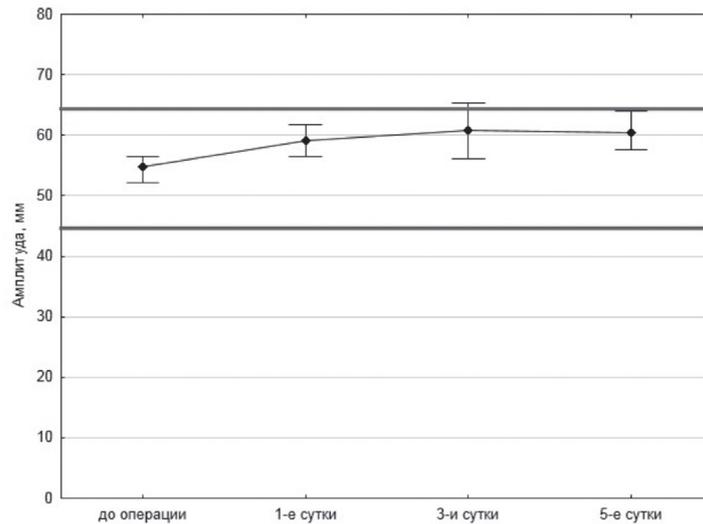


Рис. 8. Динамика показателей максимальной амплитуды (МА) на этапах исследования (интервал нормы – от 44 до 64 мм)

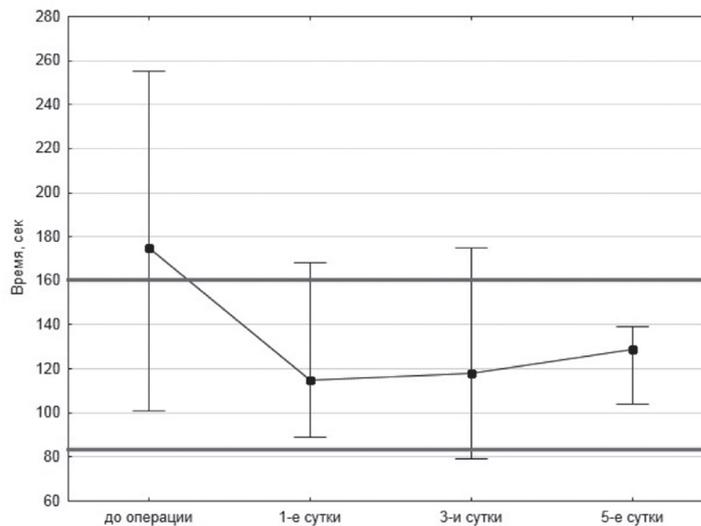


Рис. 9. Динамика функции тромбоцитов (интервал нормы – от 84 до 160 с)

влияния лорноксикама на функцию тромбоцитов мы использовали данные, получаемые с помощью аппарата PFA-200, Siemens в режиме исследования коллаген/эпинефрин. Результаты исследования данной функции представлены на рисунке 9.

Обращают на себя внимание результаты по первой точке исследования, где была отмечена сниженная агрегационная способность тромбоцитов, среднее значение которой выходит за верхний предел. Объяснить данный феномен на сегодняшний день нам не представляется возможным, полученные результаты требуют дополнительного углубленного изучения. Далее происходит «возвращение» исследуемого параметра в интервал нормальных значений, происходящий в период «насыщения» организма лорноксикамом.

## Обсуждение

Проблема послеоперационной боли после краниотомии долгое время не воспринималась специалистами как существенная. Однако целый ряд исследований последних лет показал актуальность этой проблемы [13]. Среди пациентов, перенесших краниотомию, 76% указывают на существенную боль в области операции на протяжении 48 ч после операции (по ВАШ) [14].

Существует целый ряд подходов к решению данной проблемы, среди которых регионарная анестезия скальпа, обладающая выраженным, но краткосрочным эффектом [15]; использование опиоидных анальгетиков обладает высоким риском угнетения сознания, дыхания и стимуляцией развития эметических эффектов [3, 13];

и применение различных НПВП [6, 13, 14, 16]. Одним из основных аспектов, сдерживающих широкое использование НПВП в нейрохирургической практике, является их потенциальное воздействие на систему гемостаза, способное по некоторым данным вызывать гипокоагуляцию, что приводит к повышению частоты развития послеоперационных гематом [8]. Наиболее эффективным и широко применяемым препаратом из этой группы, используемым в клинической практике, является лорноксикам. В литературе можно встретить различные подходы к дозированию этого препарата – однократное введение, обезболивание по требованию, упреждающая анальгезия [1, 2, 5, 11, 12]. В литературе практически нет сообщений о побочных эффектах лорноксикама в дозе 16–24 мг/сут, при его кратковременном назначении (3–4 сут) [1].

В нашей клинике с успехом применяется упреждающая схема назначения лорноксикама, позволяющая эффективно бороться с послеоперационным болевым синдромом [17]. В стремлении добиться максимального эффекта мы рутинно используем повышенные суточные дозы лорноксикама. Недостаточность анальгетического эффекта от применения 16 мг лорноксикама для терапии острого послеоперационного болевого синдрома для наших пациентов и данные литературы, где представлен опыт применения лорноксикама в суточной дозировке 24–32 мг, стали основой для создания нашей упреждающей схемы анальгезии [4, 5, 9, 10, 12]. Такой подход к дозированию вызывает особую настороженность в вопросе безопасности использования лорноксикама. Однако данная работа показала, что показатели свертывающей системы не покидали границы нормы в ранний послеоперационный период. Изучение представленных графиков наглядно демонстрирует тенденцию «стремления» системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Данная ситуация с гемостазом у представленной группы пациентов более логично объясняется состоявшейся интраоперационной кровопотерей и усилением репаративных процессов в послеоперационной ране. По всей видимости, стимулирование гемостаза повреждением тканей, в результате оперативного вмешательства, намного более значительно, по сравнению с возможным гипокоагуляционным эффектом от применения лорноксикама.

Данные проведенного исследования не выявили отрицательного влияния лорноксикама в суточной дозировке 24–32 мг на свертывающую систему пациентов, перенесших краниотомию.

## Заключение

1. Применение лорноксикама по предложенной схеме обеспечивает удовлетворительный уровень послеоперационной анальгезии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с краниотомией.
2. Суточная дозировка до 32 мг (включительно) не усиливает риск геморрагических осложнений у нейрохирургических пациентов по данным тромбоэластографии и оценке агрегационной функции тромбоцитов.

## Литература

1. Овечкин А. М. Послеоперационный болевой синдром: клинико-патофизиологическое значение и перспектива направления терапии. *Consilium Medicum*. 2005; 6.
2. Петрова В. В., Осипова Н. А., Береснев В. А. и др. Ксефокам (лорноксикам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВП. *Анестезиол. и реаниматол.* 2005; 5: 39–43.
3. Hansen M. S., Brennum J., Moltke F. B., Dahl J. B. Pain treatment after craniotomy: where is the (procedure-specific) evidence? A qualitative systematic review. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28: 821–829.
4. Авксентюк А. В. Лорноксикам – новый НПВП класса оксикамов с сильным анальгетическим эффектом. Обзор литературы. *Боль и ее лечение.* 1999; 10: 9.
5. Norholt S. E., Sindet-Pedersen S., Bugge C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J ClinPharmacol.* 1995; 35: 606–614.
6. Rahimi S. Y., Vender J. R., Macomson S. D. et al. Postoperative pain management after craniotomy: evaluation and cost analysis. *Neurosurgery.* 2006; 59: 852–857.
7. Ксефокам (лорноксикам). Новый обезболивающий противовоспалительный препарат. Монография по продукту. М., 1998.
8. Palmer J. D., Sparrow O. C., Ianotti F. Postoperative haematoma: a five-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery.* 1994; 35: 1061–1065.
9. Иванец Н. Н., Винникова М. А. Опыт применения Ксефокама (лорноксикама) для купирования болевого синдрома у больных героиновой наркоманией. *Вопросы наркологии.* 2001; 4.
10. Кузнецов А. К., Теркулов Р. А. Терапия болевого синдрома у больных опийной наркоманией. Издание: Новосибирский областной наркологический диспансер. 2000.
11. Karaman Y., Kebabci E., Gurkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg.* 2008; 6: 193–196.
12. Rosenov D. E., Albrechtsen M., and Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1045–1050.
13. Talke P. O., Gelb A. W. Postcraniotomy pain remains a real headache! *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22: 325–327.
14. Umamaheswara Rao G. S., Gelb A. W. To use or not to use: the dilemma of NSAIDs and craniotomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 625–626.

15. Bala I., Gupta B., Bhardwaj N. et al. Effect of scalp bloc on post-operative pain relief in craniotomy patients. *Anaesth Intensive Care*. 2006; 34: 224–227.
16. Gottschalk A., Berkow L. C., Stevens R. D. et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J. Neurosurg*. 2007; 106: 210–216.
17. Dolmatova E. V., Imaev A. A., Lubnin A. Y. “Scheduled” dosing of lornoxicam provides analgesia superior to that provided by “on request” dosing following craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26: 633–635.

## References

1. Ovechkin A. M. Post-operative pain: clinical and pathophysiological significance and perspectives of directions of therapy. *Consilium medicum*. 2005; 6. (in Russian).
2. Petrova V. V., Osipova N. A., Beresnev V. A. Xefokam (lornoxicam) as a means of prevention and treatment of postoperative pain syndrome, among other NSAIDs. *Anesteziol. ireanimatol*. 2005; 5: 39–43. (in Russian).
3. Hansen M. S., Brennum J., Moltke F. B., Dahl J. B. Pain treatment after craniotomy: where is the (procedure-specific) evidence? A qualitative systematic review. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28: 821–829.
4. Avksentjuk A. V. Lornoxicam- a new class of NSAID soxycam with strong analgesic effect. Literature Review. *Bol' iejo lechenie*. 1999; 10: 9. (in Russian).
5. Norholt S. E., Sindet-Pedersen S., Bugge C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35: 606–614.
6. Rahimi S. Y., Vender J. R., Macomson S. D. et al. Postoperative pain management after craniotomy: evaluation and cost analysis. *Neurosurgery*. 2006; 59: 852–857.
7. Xefokam (lornoxicam). The new analgesic anti-inflammatory drug. Product Monograph. M., 1998. (in Russian).
8. Palmer J. D., Sparrow O. C., Ianotti F. Postoperative haematoma: a five-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery*. 1994; 35: 1061–1065.
9. Ivanec N. N., Vinnikova M. A. Experience with Xefokam (lornoxicam) for the relief of pain in patients with heroin addiction. *Voprosy narkologii*. 2001; 4. (in Russian)
10. Kuznecov A. K., Terkulov R. A. Pain therapy in patients with opioid addiction. Edition: Novosibirsk Regional Drug Dispensary. 2000. (in Russian).
11. Karaman Y., Kebabci E., Gurkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg*. 2008; 6: 193–196.
12. Rosenov D. E., Albrechtsen M., and Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth. Analg*. 1998; 86: 1045–1050.
13. Talke P. O., Gelb A. W. Postcraniotomy pain remains a real headache! *Eur. J. Anesthesiol*. 2005; 22: 325–327.
14. Umamaheswara Rao G. S., Gelb A. W. To use or not to use: the dilemma of NSAIDs and craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26: 625–626.
15. Bala I., Gupta B., Bhardwaj N. et al. Effect of scalp bloc on post-operative pain relief in craniotomy patients. *Anaesth Intensive Care*. 2006; 34: 224–227.
16. Gottschalk A., Berkow L. C., Stevens R. D. et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J. Neurosurg*. 2007; 106: 210–216.
17. Dolmatova E. V., Imaev A. A., Lubnin A. Y. “Scheduled” dosing of lornoxicam provides analgesia superior to that provided by “on request” dosing following craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26: 633–635.