

Применение трансдермальной терапевтической системы Дюрогезик для терапии острой послеоперационной боли у пациентов после краниотомии

А. А. Имаев¹, Е. В. Долматова², А. С. Куликов¹, А. Ю. Лубнин¹

¹ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», ФАНО, 125047, Москва;
²Общеклиническая больница штата Массачусетс, Бостон, МА 02114-2622, США

Using of transdermal therapeutic system Durogesic® for acute postoperative pain therapy in patients after craniotomy

A. A. Imaev¹, E. V. Dolmatova², A. S. Kulikov¹, A. Yu. Lubnin¹

¹FSBI "Burdenko Scientific Research Neurosurgery Institute", FASO, 125047, Moscow;
²Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114-2622, USA

Наркотические анальгетики являются самым мощным средством в комплексной терапии острой послеоперационной боли. Однако применение опиоидов сопряжено с риском угнетения ряда функций ЦНС и развитием возможных побочных эффектов, которые особенно нежелательны в практике нейрохирургической клиники. Цель работы: сравнить ТТС Дюрогезик Матрикс с применяемыми по требованию НПВС по эффективности терапии острой послеоперационной боли. Оценить влияние трансдермального фентанила, применяемого в периоперационном периоде, на систему внешнего дыхания. В исследование было включено 150 пациентов, перенесших плановую краниотомию для удаления опухоли мозга. НПВС применяли в послеоперационном периоде при жалобах пациента на боль. Дюрогезик Матрикс 25 мкг/ч устанавливался пациенту заблаговременно, перед началом хирургического этапа проводилось тестирование пациента с целью выявления возможных побочных эффектов фентанила. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась с помощью ВАШ через 6, 18, 30, 42 и 54 ч после окончания операции. Для оценки системы внешнего дыхания проводилась пульсоксиметрия сна пациента, находящегося под действием ТТС Дюрогезик Матрикс и через сут после окончания действия трансдермального фентанила. Выявлена достоверная разница на этапах исследования по уровню боли, которую испытывают пациенты после краниотомии в зависимости от применяемой схемы обезболивания. Пульсоксиметрия сна не выявила депрессивного воздействия ТТС Дюрогезик Матрикс 25 мкг/ч на функцию внешнего дыхания. Применение трансдермального фентанила значительно эффективнее и безопаснее, чем НПВС, применяемые при жалобах на боль у пациентов после краниотомии. *Ключевые слова:* НПВС, трансдермальный фентанил, дюрогезик, послеоперационное обезболивание, нейрохирургия.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (4): 32–38

Narcotic analgesics are the most powerful tool in the treatment of acute postoperative pain. The use of opioids is associated with risk of the development of potential side effects, which are particularly dangerous in the practice of neurosurgery clinic. The goal of this study was to compare the effectiveness of TTS Durogesic-matrix and NSAIDs used at the request for therapy of acute postoperative pain after craniotomy. We also assessed the effect of transdermal fentanyl on respiratory system during the perioperative period. Materials and methods: The study included 150 patients undergoing elective craniotomy for brain tumor removal. NSAIDs used in the postoperative period on demand. Durogesic – matrix of 25 µg/h was set on the patient's skin in advance. Postoperative pain was assessed using the visual analogue scale (VAS) at 6, 18, 30, 42, and 54 hours after surgery. Prolonged pulse oximetry monitoring of the patient's natural sleeping was used to control the respiratory function during fentanyl application and a day after transdermal system removal. Results: There was significant difference in the pain level on all stages of the study depend on the applied scheme of therapy. Pulse oximetry monitoring did not reveal depressive effects Durogesic – matrix of 25 µg/h on respiratory function. Conclusion: Use of transdermal fentanyl is much more effective and safer than NSAIDs used on demand in patients after craniotomy. *Key words:* NSAIDs, transdermal fentanyl, duragesic, postoperative analgesia, neurosurgery.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (4): 32–38 (In Russ.)

Количество препаратов, применяемых для терапии острой послеоперационной боли, с каждым годом не уменьшается. К сожалению, среди них нет абсолютно эффективных и одновременно абсолютно

безопасных препаратов [1, 2]. Немаловажной задачей любой хирургической клиники является создание такой системы терапии острой послеоперационной боли, которая соответствует той хирургической патологии, лечением которой данная клиника занимается. В клинике института нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко для этого используются препараты местных анестетиков, нестероидных

Для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

противовоспалительных средств (НПВС) и наркотических анальгетиков. Наиболее распространено применение НПВС и местных анестетиков, однако уровень острой послеоперационной боли у пациентов после краниотомии нередко требует назначения наркотических анальгетиков [3–5].

Побочные эффекты, связанные с применением наркотических анальгетиков, могут серьезно осложнить послеоперационный период после любой хирургической операции. Применение наркотических анальгетиков в схеме терапии острой послеоперационной боли у пациентов с краниотомией требует особой осмотрительности [3]. Угнетение опиоидами центральной нервной системы неизбежно приведет к искажению неврологического статуса пациента после краниотомии, что крайне нежелательно для данной группы пациентов. Тошнота и рвота, возникающие в результате применения опиоидов, приводят к резкому повышению внутричерепного давления, что особенно нежелательно у пациентов после интракраниального хирургического вмешательства из-за повышения риска развития послеоперационной гематомы [3, 6, 7].

Дискретное введение анальгетиков, коими являются внутривенный и внутримышечные пути введения препаратов, приводит с одной стороны к быстрому повышению концентрации действующего вещества в плазме крови, что позволяет быстро достичь основного эффекта. С другой стороны, быстрое повышение концентрации лекарственного средства может приводить к быстрому развитию побочных эффектов, связанных с применением этого препарата. Стремительное достижение пиковых концентраций в плазме крови, которые достигаются благодаря внутривенному и внутримышечному пути введения, неизбежно сменяется и быстрым снижением концентрации лекарственного средства – в нашем случае анальгетика [8–10]. Это приводит через некоторое время к возобновлению жалоб пациента на боль, что требует дополнительного обезболивания. Дюрогезик – трансдермальная терапевтическая система (ТТС), действующим началом которой является фентанил. Фентанил, содержащийся в ТТС, транспортируется через неповрежденную кожу. Из подкожного депо попадает в кровь, где его концентрация постепенно возрастает и поддерживается постоянной на протяжении 72 ч [8].

Цель исследования – оценить безопасность применения ТТС Дюрогезик в нейрохирургической клинике для терапии острой послеоперационной боли у пациентов с краниотомией, выявляя частоту возникновения и развития побочных эффектов. Сравнить уровень послеоперационного

обезболивания у пациентов, получающих фентанил трансдермально, с группой пациентов, получающих внутривенно или внутримышечно НПВС (метамизол или кетопрофен) при жалобах на боль.

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 150 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). В исследовании приняли участие 69 мужчин и 81 женщина, 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.

Операция проводилась в условиях общей комбинированной анестезии. Методика проведения анестезии была сходна для всех пациентов. Индукция анестезии – мидазолам (0,07 мг/кг \pm 0,005 мг), фентанил (2,8 мкг \pm 0,13 мкг), пропофол (1,75 мг \pm 0,25 мг) и рокуроний (1,07 мг/кг \pm 0,08 мг). Далее проводилась интубация трахеи. ИВЛ – в режиме нормовентиляции под контролем показателя EtCO₂ на уровне 35 мм рт. ст. для пациентов, оперированных в положении лежа на спине при осуществлении доступа к опухоли ПЧЯ и на уровне 45 \pm 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 месту крепления скобы Мейфилда и линии кожного разреза, а также локорегиональная анестезия прилегающих дерматомов по местам выхода чувствительных нервов скальпа. Суммарная дозировка применяемого ропивакаина составила 176 \pm 23 мг. Поддержание анестезии при операции на ПЧЯ проводилось комбинацией инфузии пропофола (5 \pm 1,5 мг/кг) и фентанила (4 \pm 1 мкг/кг) с ингаляцией

смеси кислорода (35–30%) и закиси азота (65–70%). Поддержание релаксации обеспечивалось дробным введением рокурония ($1,5 \pm 0,5$ мг/кг/ч). При операциях на ЗЧЯ использовались такие же сочетание и дозировка препаратов, как и при операциях на ПЧЯ, с той лишь разницей, что вместо дыхательной смеси закиси азота с кислородом использовалась смесь кислорода с воздухом в соотношении 30:70. Средняя продолжительность операции составила 242 ± 63 мин. Основу инфузионной терапии составила комбинация коллоидов и кристаллоидов в соотношении 1:4, что в среднем соответствовало $37 \pm 5,1$ мл на кг веса пациента. Среднее время от окончания операции до экстубации составило 54 ± 22 мин. Интраоперационная кровопотеря у каждого вошедшего в исследование пациента не превысила 10% ОЦК.

Группу традиционного обезболивания составили 78 пациентов, которые получали при жалобах на боль либо метамизол в разовой дозе 500 мг (баралгин – М, Aventis Pharma, Индия), либо кетопрофен в разовой дозировке 100 мг (Ketonal, Lek, Словения). Право выбора применяемого анальгетика для пациента принадлежало лечащему врачу.

Препаратом резерва был выбран трамадол в разовой дозировке 100 мг (Трамал®, Grunenthal, Германия) для всех пациентов данной группы. Оценка интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) производилась через 6, 18, 30, 42 и 54 ч после окончания операции.

Группу послеоперационной анальгезии на основе фентанила сформировали 72 пациента. Для лечения острого послеоперационного болевого синдрома в данной группе пациентов мы использовали ТТС Дюрогезик (Durogesic, Janssen pharmaceuticals, Бельгия) в дозировке 25 мкг в час. Наклеивали ТТС пациенту за 12–16 ч до операции. За этот период времени концентрация препарата в крови гарантированно устанавливалась на требуемом уровне. После чего до начала хирургического этапа оценивали переносимость пациентом трансдермального фентанила и выявляли возможные побочные эффекты фентанила: угнетение дыхания, снижение артериального давления, тошнота, кожный зуд. Оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ производилась через 6, 18, 30, 42 и 54 ч после окончания операции. Длительность действия одной ТТС – 72 часа, что с запасом перекрывает весь период наблюдения. В качестве препарата резерва использовали лорноксикам в разовой дозе 8 мг.

Для выявления возможного угнетения дыхания пациента от воздействия ТТС Дюрогезик 25 мкг/ч 20 пациентам из исследуемой группы мы провели оксиметрию во сне. Контроль адекватности

самостоятельного дыхания во сне проводился в палате хирургического отдела. Для этого применялся пульсоксиметр MIROxi (Medical international research SRL, Italy), эпизод регистрации показателей изображен на рис. 1.



Рис. 1. Общий вид пульсоксиметра MIROxi (Medical international research SRL, Italy) при проведении исследования в палате хирургического отделения

К данному регистрирующему устройству прилагается программа WinspiroPRO 2.6, которая позволяет анализировать не только сатурацию и частоту сердечных сокращений, но и валидность регистрируемых показателей в зависимости от качества прилегания пульсоксиметрического датчика. Прибор предназначен для проведения мониторинга дыхания и пульса во время сна (как при мониторинге по Холтеру). Для этого предусмотрена беззвучная работа прибора. Два показателя, пульс и сатурация, записываются оксиметром в память прибора, а после завершения наблюдения соединяются с персональным компьютером, и происходит расшифровка полученных данных в удобном интерфейсе прилагаемой программы. В расшифровке данных можно просмотреть показатели пациента в любой момент времени, ограниченного лишь периодом наблюдения, как показано на рис. 2.

Производился автоматический анализ количества эпизодов и степень выраженности десатурации. Записывалась ЧСС с анализом периодичности и степени выраженности тахикардии и брадикардии. Прибор самостоятельно отслеживает и фиксирует графически неудовлетворительное прилегание пульсоксиметрического датчика к пальцу пациента. Самостоятельное дыхание пациента контролировали во время действия ТТС Дюрогезик и сравнивали эти показатели с дыханием этого же пациента, но уже без возможного влияния трансдермального фентанила.



Рис. 2. Изображение на мониторе компьютера расшифровки пульсоксиметрии сна пациента (объяснения в тексте)

Статистическую обработку результатов исследования проводили в пакете программ «StatSoft STATISTICA 10» и «Microsoft Excel 2010». Ввиду того, что полученные результаты удовлетворяли критериям нормального распределения, все полученные количественные результаты представлены в виде среднего и 95%-го доверительного интервала.

Результаты

При сравнении групп по антропометрическим показателям (по весу и возрасту) различий выявлено не было ($p > 0,05$). Сравнение групп по половому признаку также не выявило значимых различий ($p > 0,05$).

Основные отличия в исследуемых группах выявлены в результатах наблюдений по уровню послеоперационной боли.

В группе с традиционным обезболиванием для терапии послеоперационного болевого синдрома в ответ на жалобы пациента применялся метамизол или кетопрофен. Распределение наблюдений произошло следующим образом. В диапазоне умеренной боли (2–4 балла по ВАШ) зафиксировано 25,64% наблюдений. В диапазоне сильной боли (4–6 баллов по ВАШ) отмечено 29,48% наблюдений. Сильнейшую боль (6–8 баллов по ВАШ) наблюдали в 56,92% случаев; оценили свою боль как невыносимую (8–10 баллов по ВАШ) пациенты

в 20,51% наблюдений. Дополнительное обезбоживание (трамадол 100 мг) в данной группе потребовалось в 43 (55,12%) случаях, суточная доза которого не превышала 100 мг. В данной группе отчетливо прослеживается большое количество наблюдений с невыносимой и сильнейшей болью, сумма которых превышает 50% всех наблюдений данной группы, что не может свидетельствовать об удовлетворительном обезболивании пациентов данной группы. Распределение наблюдений по уровню боли представлены на рис. 3.

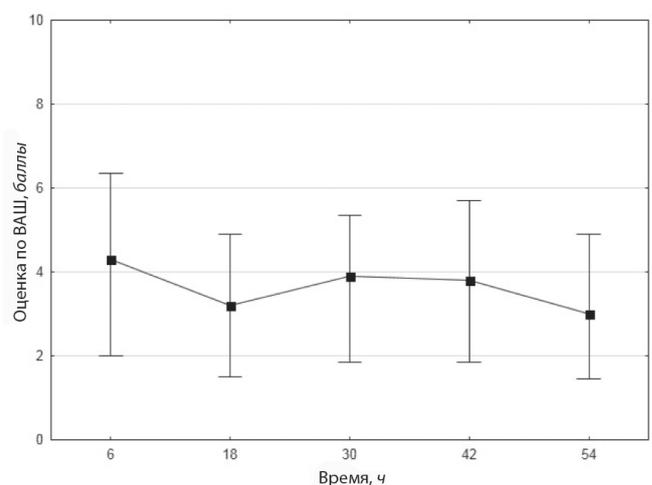


Рис. 3. Распределение наблюдений по интенсивности боли на этапах исследования в группе традиционного обезбоживания

В другой группе для обезболивания применялась ТТС Дюрогезик в дозировке 25 мкг/ч. 65% наблюдений в этой группе расположилось в диапазоне слабой боли. Умеренную боль (2–4 балла по ВАШ) указали пациенты в 22,2 % наблюдений. В диапазоне сильной боли (4–6 баллов по ВАШ) было зафиксировано всего 6,9% наблюдений. В интервале сильнейшей боли (6–8 баллов по ВАШ) отмечено 4,1% наблюдений. На долю невыносимой боли (8–10 баллов по ВАШ) пришлось 1,3% наблюдений, только 1 пациент и только в одной контрольной точке. Право использования резервного анальгетика пациенты этой группы реализовывали 23 раза за весь период исследования, суточная доза лорноксикама у них не превысила 16 мг.

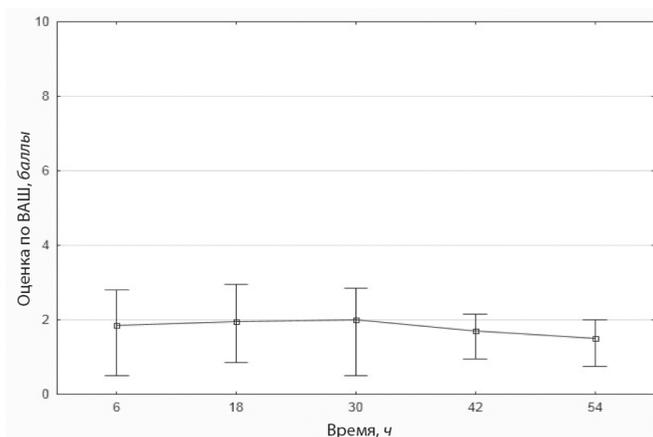


Рис. 4. Распределение наблюдений по интенсивности боли на этапах исследования в группе обезболивания ТТС Дюрогезик Матрикс

Достоверная разница по уровню интенсивности переносимой боли прослеживается на каждом этапе исследования (6, 18, 30, 42, 54 ч после окончания операции) в двух исследуемых группах.

У пациентов, получавших фентанил трансдермально, проводилось мониторингирование оксиметрии сна. Для каждого из 20 пациентов было проведено по две подобных процедуры в период действия ТТС Дюрогезик Матрикс, которые сравнивались с мониторингом оксиметрии сна вне действия трансдермального фентанила. У трех из 20 пациентов наблюдались кратковременные эпизоды десатурации во время сна с падением насыщения гемоглобина кислородом до 86% (при норме для взрослого человека $94 \pm 5\%$). Количество и продолжительность эпизодов десатурации у наблюдаемых пациентов не менялись в зависимости от наличия или отсутствия действия трансдермального фентанила. Двое пациентов с десатурацией обладали повышенной массой тела более 25% по отношению к должной. У одного пациента возникла кратковременная десатурация во время сна при отсутствии действия трансдермального

фентанила, хотя росто-весовое соотношение данного пациента соответствовало норме.

Обсуждение

Проблема послеоперационной боли после краниотомии долгое время не воспринималась специалистами как существенная. Однако целый ряд исследований последних лет показал актуальность этой проблемы [3, 11, 12]. Среди пациентов, перенесших краниотомию, 76% указывают на существенную боль в области операции на протяжении 48 ч после операции (по ВАШ) [12].

Существует целый ряд подходов к решению данной проблемы, среди которых регионарная анестезия скальпа, обладающая выраженным, но краткосрочным эффектом [13]; использование опиоидных анальгетиков обладает высоким риском угнетения сознания, дыхания и стимуляцией развития эметических эффектов [14, 15]; и применение различных НПВП [16, 17], которые могут нарушить систему гемостаза и повысить риск возникновения интракраниальной гематомы в послеоперационном периоде.

Использование нестероидных противовоспалительных средств по традиционной схеме, когда анальгетический препарат пациент получает при жалобах на боль, не позволяет получить удовлетворительного обезболивания у пациентов после краниотомии [2, 16, 17].

Для того чтобы пациент попросил обезболивания, необходимо, чтобы интенсивность боли достигла некоторого индивидуального критического значения. По всей видимости, пациент способен терпеть боль несколько выше того уровня, что достигается при систематическом обезболивании. При этом только в том случае, если боль становится нестерпимой, он попросит обезболивания. Таким образом, при обезболивании по требованию пациент вынужден как минимум некоторое время терпеть боль подпороговой или пороговой интенсивности [18–20].

В настоящее время во многих странах получили широкое распространение анальгетические средства с непарентеральным способом введения. В этих методиках используются известные лекарственные средства в разных лекарственных формах, доступных для доставки анальгетика через неповрежденную кожу, слизистые оболочки полости рта и трахеобронхиального дерева [2, 8]. Из этого, довольно широко представленного в медицине западных стран выбора лекарственных форм, в нашей стране врачам и пациентам доступен только Дюрогезик – трансдермальная терапевтическая система, транспортирующая фентанил (опиоидный анальгетик с наименее выраженными

побочными эффектами, характерными для данной фармакологической группы) через неповрежденные кожные покровы. Мы не могли не использовать данную возможность для обеспечения анальгезии послеоперационного периода у наших пациентов.

Применение ТТС Дюрогезик в дозе 25 мкг/ч позволило значительно улучшить показатели послеоперационной боли у пациентов с краниотомией. Отмечался стабильно положительный результат в группах пациентов с большой разностью массы тела (от 65 до 140 кг) при использовании одной дозировки ТТС. Скорее всего, стабильный анальгетический эффект достигался за счет постоянной концентрации фентанила, постоянной «занятости» μ -рецепторов ЦНС. Постоянное системное введение фентанила через кожу обеспечивает стабильный уровень анальгезии в течение 72 ч. Кроме того, этот неинвазивный метод введения препарата позволяет избежать пресистемного метаболизма (эффекта первого прохождения через печень) и побочных эффектов со стороны ЖКТ. В связи с безпиковым нарастанием концентрации фентанила в плазме крови отсутствует риск депрессии дыхания, что существенно повышает безопасность трансдермального введения фентанила, по сравнению с любыми инъекционными формами опиоидов [12, 14, 15].

Анализ данных, полученных в ходе мониторинга оксиметрии во сне, показал, что ТТС Дюрогезик Матрикс 25 мкг/ч не оказывает угнетающего воздействия на дыхательный центр у пациентов, т. к. показатели сатурации пациентов при действии трансдермального фентанила не отличаются от аналогичных показателей этих же пациентов при гарантированном отсутствии воздействия трансдермального фентанила. Полученные данные позволяют предположить более стойкую зависимость качества физиологического сна от индекса массы тела, нежели от действия трансдермального фентанила в дозировке 25 мкг/ч.

Выводы:

1. Применение традиционного метода обезболивания по требованию в раннем послеоперационном периоде после краниотомии является неудовлетворительным.

2. Применение ТТС Дюрогезик оказывает мощный анальгетический эффект в лечении послеоперационного болевого синдрома у нейрохирургических больных.

3. Действие ТТС Дюрогезик Матрикс 25 мкг/ч не угнетает функцию внешнего дыхания у пациентов, перенесших краниотомию, в раннем послеоперационном периоде.

4. Применение трансдермальной формы анальгетика снижает частоту использования парентеральных методов введения анальгетиков, особенно внутримышечного, что несомненно улучшает качество жизни пациента в раннем послеоперационном периоде.

Литература

1. Овечкин А. М. Послеоперационный болевой синдром: клинико-патофизиологическое значение и перспектива направления терапии. *Consilium medicum*. 2005; 6.
2. Имаев А. А., Долматова Е. В., Лубнин А. Ю. Сравнительная оценка эффективности упреждающей анальгезии ксефокамом, ропивакакаином и трансдермальной терапевтической системой дюрогезик у больных после краниотомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 4: 15–19.
3. Talke P. O., Gelb A. W. Postcraniotomy pain remains a real headache! *Eur. J. Anesthesiol*. 2005; 22: 325–327.
4. Quiney N. F., Cooper R., Stoneham M. D. et al. Pain after craniotomy. A tune for reappraisal? *Br. J. Neurosurg*. 1996; 10: 295–299.
5. Dunbar P. J., Visco E., Lam A. M. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth. Analg*. 1999; 88: 335–340.
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. Verchere E., Grenier B., Mesli A. et al. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J. Neurosurg. Anesth*. 2002; 14: 96–101.
8. Эпштейн С. А., Сторожев В. Ю., Азарова Т. М., Бекузаров Б. К. Трансдермальные терапевтические системы Транстек и Дюрогезик как средства послеоперационного обезболивания в радикальной хирургии морбидного ожирения. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2010; 4 (2): 13–24.
9. Tanskanen P., Kytta J., Randell T. Patient-controlled analgesia with oxycodone in the treatment of postcraniotomy pain. *Acta. Anaesthesiol. Scand*. 1999; 43: 42–45.
10. Goldsack C., Scuplak S., Smith M. A double-blind comparison of codeine and morphine for postoperative analgesia following intracranial surgery. *Anaesthesia*. 1996; 51: 1029–1032.
11. Gee J. R., Ishaq Y., Vijayan N. Lost craniotomy headache. *Headache*. 2003; 43: 270–278.
12. De Benedittis G., Lorenzetti A., Spagnoli D. et al. Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery. *Neurosurgery*. 1996; 38: 466–470.
13. De Gray L. C., Matta B. F. Acute and chronic pain following craniotomy: a review. *Anaesthesia*. 2005; 60: 693–704.
14. Jeffrey H., Charlton P., Mellor D. et al. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br. J. Anaesth*. 1999; 83: 245–249.
15. Gottschalk A., Berkow LC, Stevens RD et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J. Neurosurg*. 2007; 106: 210–216.
16. Gillis J. C., Brogden R. N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs*. 1997; 53: 139–188.
17. 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.
18. Cousins M. J., Power I., Smith G. Pain – a persistent problem. *Reg. Analg. Pain Med*. 2000; 25: 6–21.
19. Vijayan N. Postoperative headache in acoustic neuroma. *Headache*. 1995; 2: 98–100.

20. Koperer H., Deinsberger W., Jodicke A. et al. Postoperative headache after the lateral suboccipital approach: craniotomy versus craniectomy. *Minim. Invasive Neurosurg.* 1999; 42: 175–178.

References

1. Ovechkin A. M. Post-operative pain: clinical and pathophysiological significance and perspective directions of therapy. *Consilium medicum.* 2005; 6. (in Russian).
2. Imaev A. A., Dolmatova E. V., Lubnin A. YU. Comparative evaluation of preventive analgesia with xefocam, ropivacaine and transdermal drug delivery system durogesic in patients after craniotomy. *Anesteziologiya i reanimatologiya,* 2010; 4: 15–19. (in Russian).
3. Talke P. O., Gelb A. W. Postcraniotomy pain remains a real headache! *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22: 325–327.
4. Quiney N. F., Cooper R. Stoneham M. D. et al. Pain after craniotomy. A tune for reappraisal? *Br. J. Neurosurg.* 1996; 10: 295–299.
5. Dunbar P. J., Visco E., Lam A. M. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 335–340.
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. Verchere E., Grenier B., Mesli A. et al. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J. Neurosurg. Anesth.* 2002; 14: 96–101.
8. Epshteyn S. L., Storozhev V. Yu., Azarova T. M., Bekuzarov B. K. Transdermal delivery systems Transtec and Durogesic for postoperative analgesia in radical surgery of morbid obesity. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli.* 2010; 4 (2); 13–24. (In Russian).
9. Tanskanen P., Kytta J., Randell T. Patient-controlled analgesia with oxycodone in the treatment of postcraniotomy pain. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43: 42–45.
10. Goldsack C., Scuplak S., Smith M. A double-blind comparison of codeine and morphine for postoperative analgesia following intracranial surgery. *Anaesthesia.* 1996; 51: 1029–1032.
11. Gee J. R., Ishaq Y., Vijayan N. Lost craniotomy headache. *Headache.* 2003; 43: 270–278.
12. De Benedittis G., Lorenzetti A., Spagnoli D. et al Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery. *Neurosurgery.* 1996; 38: 466–470.
13. De Gray L. C., Matta B. F. Acute and chronic pain following craniotomy : a review. *Anaesthesia.* 2005; 60: 693–704.
14. Jeffrey H., Charlton P., Mellor D. et al. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83: 245–249.
15. Gottschalk A., Berkow LC. Stevens RD et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. *J. Neurosurg.* 2007; 106: 210–216.
16. Gillis J. C., Brogden R. N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs.* 1997; 53: 139–188.
17. 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.
18. Cousins M. J., Power I., Smith G. Pain – a persistent problem. *Reg. Analg. Pain Med.* 2000; 25: 6–21.
19. Vijayan N. Postoperative headache in acoustic neuroma. *Headache.* 1995; 2: 98–100.
20. Koperer H., Deinsberger W., Jodicke A. et al. Postoperative headache after the lateral suboccipital approach: craniotomy versus craniectomy. *Minim. Invasive Neurosurg.* 1999; 42: 175–178.