

ИНФУЛГАН У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Асанов Б. К., Молдоташова А.К., Бошкоев Ж. Б.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Статья об обосновании применения у послеоперационных пациентов хирургического профиля мультимодального подхода обезбоживания. О том, что при равной эффективности обезбоживания и одинаковой потребности в наркотическом анальгетике после операции, предупреждающая анальгезия наркотическими анальгетиками может быть либо кеторолом, либо парацетамолом, в зависимости от наличия у пациента противопоказаний к использованию нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: послеоперационная боль, мультимодальная анальгезия, внутривенный парацетамол, Инфулган.

ИНФУЛГАНДЫ ОПЕРАЦИЯДАН КИЙИН КОЛДОНУУ

Асанов Б. К., Молдоташова А.К., Бошкоев Ж. Б.

И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Макалда операциядан кийинки убакытта ооруну азайтуунун жолдору изилденген. Операциядан кийин ооруну азайтууга Кеторол, же болбосо Парацетомол даарыларын колдонуу керектиги талданган.

Негизги сөздөр: операциядан кийинки оору, парацетамол, Инфулган.

INFULGAN IN SURGICAL PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Asanov B. K., Moldotashova A.K., Boshkoev J.B.

I.K.Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. An article about the rationale for the use in postoperative surgical patients multimodal approach analgesia. The fact that at equal efficacy of analgesia and the same need for narcotic analgesics after surgery warning opioid analgesia can be either Ketorol or Paracetamol, depending on whether the patient contraindications to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: postoperative pain, multimodal analgesia, intravenous paracetamol, Infulgan.

В мире ежедневно от болей страдают более 3,5 млн человек. Из них более 80 % пациентов нуждаются в антиболевой терапии. Это касается и острой физической боли, которая характерна для каждого послеоперационного периода. По данным литературы, от 30 до 50 % всех оперированных больных страдают от сильной боли [6]. Аналогичные данные получены и в одном из хирургических отделений Великобритании, где боль средней интенсивности была отмечена у 29,7 %, боль высокой интенсивности - у 10,9 % пациентов [2]. Причем наиболее болезненными зонами считаются верхние отделы брюшной полости, где частота сильной или умеренной боли самая высокая и отмечается у более 40 % пациентов. На втором месте по интенсивности и частоте боли находятся операции или повреждения костей (20–25 %), на третьем - ранение мягких

тканей, затем операции на грудной клетке и повреждения головы [1]. Послеоперационная анальгезия является одним из важнейших компонентов в системе общей интенсивной терапии хирургического больного, создающих комфортные условия пациентам [4, 8, 10, 13].

Современный мультимодальный подход к обеспечению защиты пациента от боли в хирургии в настоящее время занимает все более прочные позиции в практической анестезиологии. Необходимость торможения афферентного потока болевой импульсации на разных уровнях его распространения обоснованна, и клиницисты с этой целью используют разные средства и методы. Исследования направлены на предотвращение сильного послеоперационного болевого синдрома, развивающегося по окончании защитного действия интраоперационной анестезии, и

поддержание адекватного послеоперационного обезболивания [1, 3, 9].

Одним из направлений совершенствования антиноцицептивной защиты стала так называемая предупреждающая (упреждающая) аналгезия, т.е. начало применения средств системной и/или регионарной анестезии и аналгезии перед нанесением хирургической травмы тканей с целью уменьшения активирующего воздействия на ноцицептивную систему. Проблема эффективности послеоперационной аналгезии не может рассматриваться в отрыве от проблемы ее безопасности, особенно если речь идет о пациенте, перенесшем большое хирургическое вмешательство со всеми его последствиями (травма тканей, кровопотеря, длительная анестезия с ИВЛ, вынужденное голодание, полимодальная интенсивная терапия). В этих условиях нередко возникают ограничения к применению для послеоперационного обезболивания разных аналгетических средств, способных отрицательно повлиять на состояние оперированного пациента. Опиоидная моноаналгезия в современных хирургических учреждениях фактически не применяется из-за ее многочисленных серьезных побочных эффектов (депрессия сознания, дыхания, гиповентиляция легких, тошнота, рвота, нарушение функции ЖКТ и др.), которые могут приводить к осложнениям. Тем не менее опиоидный аналгетик в безопасной дозе, не приводящей к тяжелым побочным эффектам, является обязательным компонентом всех современных методов системной и регионарной послеоперационной аналгезии [10, 12].

Современные тенденции послеоперационной аналгезии характеризуются следующим:

1. Наметилось заметное ограничение традиционного назначения опиоидных аналгетиков, что обусловлено не только повышением требований к строгому учету наркотических аналгетиков, но и их низкой эффективностью и наличием побочных эффектов (особенно у лиц пожилого и старческого возраста), проявляющихся в угнетении дыхания, гиподинамии, тошноте, рвоте, задержке мочи, кожном зуде, лекарственной зависимости и потенциальной возможности наркомании.

2. Отмечается более широкое применение современных наиболее эффективных

неопиоидных аналгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и внутривенного парацетамола. Частота их применения варьирует от 45 до 99 %.

3. Определилась тенденция к применению комплексного послеоперационного обезболивания с одновременным назначением нескольких препаратов обезболивания и адьювантных средств для воздействия на различные механизмы формирования болевого синдрома и профилактики побочных реакций со стороны аналгетиков. Продолжаются исследования по сбалансированному выбору оптимальных сочетаний аналгетиков и адьювантных средств, направленных на уменьшение токсического действия НПВП, парацетамола, опиатов.

4. В специализированных отделениях хирургии, в ОРИТ широкое применение находят высокотехнологичные методы обезболивания — продленной эпидуральной аналгезии (ЭА), варианты интраплевральной блокады, электроаналгезия, акупунктура, суггестивные способы аналгезии и их сочетания. При этом экономические затраты, связанные с внедрением этих методов, компенсируются более гладким течением послеоперационного периода. Известно, что пролонгированная эпидуральная анестезия резко уменьшает количество легочных, инфекционных, тромбоэмболических осложнений, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем [3, 7].

Таким образом, проблема послеоперационного обезболивания должна рассматриваться с позиции не только качества аналгезии, но и безопасности для пациента обеспечивающих ее компонентов [1, 8, 13, 14].

Большой мировой опыт использования НПВП, метамизола, регионарных блокад выявил не только их преимущества, но и серьезные недостатки, которые у многих пациентов могут превышать преимущества, что требует взвешенного подхода к индивидуальному выбору компонентов послеоперационного обезболивания [15, 19].

В связи с этим в странах Европы широко распространено назначение внутривенного парацетамола в качестве препарата выбора в послеоперационном периоде для всех пациентов, которые не получают местные анестетики. Стратегия по лечению послеоперационной боли

состоит в следующем [20]:

1. Около 90 % хирургических пациентов испытывают послеоперационную боль слабой или умеренной интенсивности. Как правило, они получают комбинацию внутривенного парацетамола и НПВП в качестве терапии выбора. В том случае, если применение этой комбинации недостаточно для облегчения боли, дополнительно назначают опиоиды.

2. Оставшиеся 10 % пациентов, которые в послеоперационном периоде испытывают боль сильной интенсивности, находятся под наблюдением специалистов службы по острой боли. В 2002 г. 71 % пациентов была назначена контролируемая пациентом эпидуральная анестезия, 23 % применялись другие методы регионарной анестезии и 6 % - внутривенная контролируемая пациентом анальгезия.

3. Больных, получающих контролируемую пациентом эпидуральную анестезию, через 2 дня постепенно переводят на стандартную обезболивающую терапию. С этой целью используется внутривенный парацетамол.

4. Больным, получавшим контролируемую пациентом анальгезию, одновременно вводят внутривенный парацетамол и НПВП, таким образом, преследуется цель прекращения применения опиоидов.

Внутривенный парацетамол обычно вводится в ходе операции, примерно за 30 мин до окончания хирургического вмешательства, после чего проводятся повторные инфузии каждые 6 ч. Общая суточная доза внутривенно введенного парацетамола у взрослых составляет 4 г.

По данным Australian and New Zealand College of Anaesthetists (2005), выраженность обезболивающего эффекта парацетамола не отличается от таковой у кеторолака 30 мг, диклофенака 75 мг, метамизола и морфина 10 мг, это подтверждает, что парацетамол является достаточно эффективным анальгетиком.

Механизм действия парацетамола пока не совсем изучен. В отличие от опиоидов и НПВП он не имеет эндогенных рецепторов и практически не подавляет активность циклооксигеназы. Появляется все больше доказательств центрального антиноцицептивного эффекта парацетамола. Возможно, что он подавляет активность ЦОГ 2 в ЦНС и предупреждает развитие вторичной гипералгезии, повышает активность антиноцицептивной системы, нисходящих тормозных серотонинергических

путей.

Парацетамол препятствует продукции простагландина на уровне клеточной транскрипции (т.е. независимо от уровня активности ЦОГ). В частности, в исследовании на добровольцах была выявлена способность препарата снижать выраженность центральной гипералгезии, что подтверждает центральный механизм его действия [4]. Появление внутривенной формы существенно повысило ценность и расширило показания к применению препарата в качестве базисного компонента сочетанной послеоперационной анальгезии. Внутривенная форма по свойствам безопасности значительно превосходит таблетированные формы, поскольку отличается лучшей управляемостью плазменной концентрацией препарата в раннем послеоперационном периоде. Это преимущество подтверждается практическими исследованиями, которые обнаружили значительные колебания концентрации парацетамола в плазме в раннем послеоперационном периоде до опасно высоких уровней при пероральном назначении по сравнению с внутривенным [5]. Основные показания к назначению парацетамола - быстрое устранение боли и лихорадки при болевом синдроме.

В хирургической клинике парацетамол обычно применяется в двух вариантах. С одной стороны, он может применяться как анальгетический и антипиретический компонент общей ингаляционной или неингаляционной анестезии. При этой методике парацетамол в дозе 1000 мг может быть введен в премедикацию или вводится внутривенно после индукции во время операции у лихорадящего больного. Допустимо также применение парацетамола в дозе 1000 мг интраоперационно примерно за 30 минут до окончания операции, что обеспечивает спокойное, безболезненное пробуждение. При этом отсутствие боли в течение первых 4–5 часов после операции положительно влияет на последующую динамику послеоперационного периода.

При втором варианте используют анальгезирующие и антипиретические свойства парацетамола в комплексной послеоперационной анальгезии с применением адъювантных средств (антигистаминных, седативных, гормональных) в сочетании с другими ненаркотическими анальгетиками (НПВП). При этом 1000 мг

парацетамола вводят сразу же после доставки больного в ОРИТ и повторяют введение через 4 часа (общая доза - 4 г в сутки). Назначение препарата облегчается наличием его готовой лекарственной формы, не требующей разведения. Через 1–3 дня применение внутривенного парацетамола прекращают и при необходимости пациентов переводят на пероральную форму препарата в сочетании с гипнотическими или седативными препаратами. Некоторые специалисты рассматривают парацетамол в качестве альтернативы НПВП, поскольку препарат сопоставим с ними по анальгетическому эффекту, но лишен нежелательных побочных эффектов, свойственных этому классу нестероидных анальгетиков (гастропатии, нарушения гемостаза, лейкопении, аллергические реакции и пр.). Безопасность внутривенной формы парацетамола позволяет рекомендовать его при анестезии в акушерстве и гинекологии, а также у кормящих грудью женщин или беременных, которым проводятся хирургические вмешательства.

Следует соблюдать осторожность при назначении парацетамола больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), с доброкачественными гипербилирубинемиями (в т.ч. синдром Жильбера, вирусный гепатит, алкогольное поражение печени), алкоголизмом, с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пациентам пожилого возраста. Риск развития повреждений печени возрастает у больных с алкогольным гепатозом. Однако гепатотоксическое действие не является существенной проблемой, так как, оно всегда связано с определенным неправильным применением препарата. Токсическая доза парацетамола при однократном приеме составляет 140 мг/кг массы тела, тяжелое поражение печени развивается при разовом приеме 250 мг/кг массы тела. Для групп повышенного риска токсические дозы вдвое меньше [21, 22]. Мнение о высокой гепатотоксичности парацетамола основано на получивших весьма широкую известность случаях суицидального отравления парацетамолом в США [23]. При назначении максимальной рекомендованной суточной дозы ацетаминофена в течение 3 дней подряд у пациентов, страдающих алкоголизмом, не происходило увеличение в сыворотке крови трансаминаз или других маркеров поражения печени. Таким образом, можно утверждать,

что применение ацетаминофена при боли и лихорадке в течение 3 дней является безопасным [24]. По данным V.A. Peduto et al. [25], влияние парацетамола на состояние печени и почек в терапевтических дозах аналогично плацебо. В исследовании F.V. Schiodt et al. [26] продемонстрировано, что применение парацетамола в терапевтических дозах (4 г в сутки) у больных с хроническими гепатитами и циррозами различной этиологии не приводит к ухудшению функционального состояния печени. По рекомендациям National Kidney Foundation, парацетамол является анальгетиком выбора у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек [27–30].

Материалы и методы.

В настоящее время в Кыргызстане стал доступен неопиоидный анальгетик парацетамол (Инфулган) для внутривенного введения. Данная форма препарата значительно облегчает его использование в периоперационном периоде, также выгодно отличается от традиционных анальгетиков отсутствием влияния на гемостаз, слизистую желудка и почечный кровоток, что важно при травматичных операциях с большой кровопотерей. По данным систематического обзора, опубликованного в базе данных Кокрановского сотрудничества, разовый оральный прием парацетамола хорошо купирует умеренную или тяжелую послеоперационную боль [11]. Внутривенный парацетамол применяется нами в условиях операционной за 30 минут до окончания хирургической операции и ОРИТ у послеоперационных больных, при условии стабильной гемодинамики и коррекции гиповолемии, в разовой дозе 1000 мг с повторением в среднем через 2,5–6 часов, в суммарной дозе не более 2 г.

Исследование выполнено у 18 больных. Средняя продолжительность больших оперативных вмешательств составляла $4,60 \pm 0,40$ часа, средних - $2,90 \pm 0,45$ часа. Интенсивность послеоперационной боли оценивали по шкале визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

ВАШ является достаточно чувствительным методом для количественной оценки боли, и данные, полученные при помощи ВАШ, хорошо коррелировали с другими методами измерения интенсивности боли. Учитывали также суточную дозу опиоида, необходимую для полноценной анальгезии. Возможные побочные эффекты анальгезии оценивали

путем опроса и клинического исследования пациентов. Необходимо сразу отметить, что побочных эффектов, при условии оценки противопоказаний, у обследованных больных не было.

В проведенной работе также нами проведено сравнение эффективности кеторолака, парацетамола и парацетамола в сочетании с морфином для послеоперационной анальгезии у пациентов после операций на щитовидной железе.

В исследование были включены 20 больных, которых методом случайной выборки разделили на 2 группы: 1-я – кеторолак в дозе 30 мг; 2-я – парацетамол в дозе 1 г и 3-я – морфин в дозе 3 мг. Все препараты вводили внутривенно однократно за 30 мин до окончания операции (предупреждающая анальгезия). Интенсивность боли оценивалась по ВАШ через каждый час после операции.

В результате оказалось, что интенсивность боли по ВАШ через 0,5 и 1 ч после операции во всех группах была одинаковой. Тот же самый эффект наблюдался и в более поздние сроки послеоперационного периода.

В ОРИТ первые болевые ощущения появлялись у больных не ранее 2-2,5 ч от момента окончания операции, т.е. после окончания общей анестезии сохранялась следовая анальгезия. На этом этапе, не дожидаясь развития сильной боли, пациентам вводили вторую (послеоперационную) дозу парацетамола. Длительность терапии парацетамолем в подавляющем большинстве случаев не превышала трех дней.

Интенсивность боли колебалась перед введением парацетамола в разных группах больных и составляла от 1,1 до 1,7 балла. После полостных операций она была умеренной, а после неполостных - от слабой до умеренной. Спустя 1 ч после инфузии (1 г) снова оценивали интенсивность боли по ВАШ и наблюдали за дальнейшей динамикой болевых ощущений.

Установлено, что через 1 ч после введения первой послеоперационной дозы Инфулгана интенсивность боли снижалась до слабой или незначительной у всех пациентов, и применения опиоидного анальгетика не требовалось. Продолжительность анальгетического действия первой послеоперационной дозы зависела от масштабов выполненной операции и была наибольшей ($8,5 \pm 3,4$ ч) после неполостных операций и наименьшей ($6,2 \pm 1,7$ ч) после

больших абдоминальных операций, т.е. плановая терапия парацетамолем позволяет отсрочить введение опиоидного анальгетика в раннем послеоперационном периоде, что важно для полной посленаркозной реабилитации пациента и предотвращения продленной центральной депрессии, неизбежной при рутинной опиоидной послеоперационной анальгезии.

Последующие 2 из 4 разрешенных в течение суток стандартных разовых доз (1 г) Инфулгана распределяли по времени до конца первых суток, считая от введения первой интраоперационной дозы.

Наличие формы парацетамола для парентерального введения позволяет использовать его в системе мультимодальной анестезиологической защиты пациента, так как дополнительные центральные неопиоидные механизмы присущи только этому анальгетику. Центральное анальгетическое действие парацетамола обусловлено по крайней мере двумя основными механизмами, уточненными экспериментальным путем в последние годы: а) избирательным ингибированием ЦОГ-3, приводящим к торможению продукции в структурах спинного мозга простагландинов - одного из факторов центральной сенситизации; б) активацией серотонинергического торможения боли на спинальном уровне. Наряду с этим в отношении парацетамола, как и в отношении НПВП, в эксперименте установлена способность снижать продукцию болевого трансмиттера - оксида азота в ЦНС [10], а также уменьшать спинальную гипералгезию, индуцированную NMDA и субстанцией P [13]. Эти экспериментальные данные подтверждены у человека [17], т.е. парацетамолу присущи важные свойства, связанные с торможением нескольких звеньев процесса спинальной сенситизации и гипералгезии, лежащего в основе развития сильного послеоперационного болевого синдрома в случае недостаточной антиноцицептивной защиты.

Проведенное исследование и данные литературы указывают на важную роль неопиоидного анальгетика парацетамола в системе мультимодальной защиты пациента от боли в раннем послеоперационном периоде. Готовая форма парацетамола (Инфулган) расширяет возможности обеспечения эффективного и безопасного послеоперационного обезболивания у хирургических пациентов

и значительно сокращает потребность в дополнительном опиоидном анальгетике и снижении связанных с ним побочных эффектов, способных осложнить состояние оперированного пациента.

В отличие от традиционного неопиоидного компонента послеоперационного обезболивания - НПВП Инфулган при аналогичной эффективности не имеет присущего НПВП комплекса побочных действий, нередко создающих противопоказания к их использованию для периоперационной неопиоидной базисной анальгезии. Для парацетамола (Инфулгана) существует фактически единственное ограничение - нарушение функции печени, поэтому показания к его назначению более широки, чем у НПВП.

Таким образом, можно сделать вывод, что при равной эффективности обезболивания и одинаковой потребности в наркотическом анальгетике после операции, предупреждающая анальгезия наркотическими анальгетиками может быть заменена либо кеторолом, либо парацетамолом, в зависимости от наличия у пациента противопоказаний к использованию нестероидных противовоспалительных препаратов.

Инфулган является препаратом выбора в послеоперационном периоде для всех пациентов, которые не получают местные анестетики. Наличие у препарата Инфулган анальгетической эффективности, сопоставимой с НПВС, высокого уровня безопасности и переносимости, наименьшего числа лекарственных взаимодействий обуславливает необходимость его применения в качестве базового компонента мультимодальной анальгезии в раннем послеоперационном периоде.

Литература:

1. Ермолаев П.М. Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при операциях с микрохирургической аутопластикой в онкологии: Автореф. дис... канд. мед. наук - М., 2005 г.
2. Карпов И.А., Овечкин А.М. Современные возможности оптимизации послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии // *Боль*. - 2005. - № 1. - С. 15-20.
3. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. - М.: AuP Art, 1998.
4. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и после-операционной анальгезии // *Анестезиол. и реаниматол.* - 1998. - № 5. - С. 1115.
5. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов

С.В., Береснев В.А. и др. Средства периферического сегментарного уровня защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания // *Анестезиол. и реаниматол.* - 2002. - № 4. - С. 1419.

6. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В., Береснев В.А. и др. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии. Проблема выбора // *Анестезиол. и реаниматол.* - 2006. - № 4. - С. 1216.

7. Осипова Н.А., Свиридов С.В. Обоснование применения ингибиторов простагландино- и кининогена в комплексе общей анестезии и послеоперационного обезболивания // *Анестезиол. и реаниматол.* - 1993. - № 2. - С. 3-9.

8. Петрова В.В., Осипова Н.А., Береснев В.А., Долгополова Т.В. Лорноксикам (ксефокам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВС // *Анестезиол. и реаниматол.* - 2005. - № 5. - С. 39-44.

9. Светлов В.А., Зайцев А.Ю., Козлов С.П. Сбалансированная анестезия на основе регионарных блокад: стратегия и тактика // *Анестезиол. и реаниматол.* - 2006. - № 4. - С. 4-12.

10. Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Петрова В.В. и др. Внутривенная общая анестезия с самостоятельным дыханием пациентов при неполостных онкологических операциях // *Анестезиол. и реаниматол.* - 2001. - № 5. - С. 36-40.

11. Barden J., Edwards J., Moore A., McQuay H. // *Cochrane tabase Syst. Reviews.* — <http://www.cochrane.org>

12. Björkman R. Antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol // *Anaesthesiol. Scand.* - 1995. - 39. - P 1039.

13. Björkman R., Hallman K.M., Hedner T., et al. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P // *Pain.* - 1994. - 57. - P 259-264.

14. Breivik H. Postoperative pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia // *Pain 2002. Updated Review.* - Seattle: IASP. Press, 2002. - P. 337-349.

15. Elia N., Lysakowski C., Tramer M. Concomitant use of non-opioid analgesics and morphine after major surgery - is there a clinically relevant morphine sparing effect? A meta-analysis of randomized trials // *Europ. J. of Anaesthesiology.* - 2005. - V. 22, Suppl. 34. - P. 187, A-726.

16. Holte K., Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration does it improve outcome? // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2002.

17. Kehlet H. Effects postoperative pain relief on Outcome // *Pain 2005 an Updated Review.* - Seattle: IASP, 2005. - P. 277-281.

18. Koppert W., Webertritz A., Korber N. The cyclooxygenase isoenzyme inhibitors parecoxib and paracetamol induce central hyperalgesia in humans // *Pain.* - 2004. - 108. - P 148-153.

19. Schmitt E., Vainchtock A., Nicoloyannis N., Locher F., Meszobian X. Ready to use injectable paracetamol: easier, safer, lowering workload and costs // *Europ. J. of Hospital Pharmacy (E.J.H.P.).* - V. 9, Iss. 6. - P 96-102.

20. Brodner G., Mertes N., Buerkle H., Marcus M.A.E., Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications

and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients // Eur. J. Anaesth. - 2000. - 17. - P 566-575.

21. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков: В 2 т. - СПб.: Интермедика, 1998. - Т. 1. - С 302.

22. Olson K.R. *Poisoning & Drug Overdose. - Stanford, Connecticut: Appleton & Lange, -1999. - P 611.*

23. Broughan T.A., Soloway R.D. *Acetaminophen hepatotoxicity // Dig. Dis. Sci. - 2000. - 45 (8). - P 155 -158.*

24. Kuffner E.K., Green J.L., Bogdan G.M., Knox P.C., Palmer R.B., Heard K., Slattery J.T. and Dart R.C. *The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients - a multicenter randomized study // BMC Medicine. - 2007. - 5. - 13.*

25. Peduto V.A. et al. *Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain // Acta Anaesthesiol. Scand. - 1998. - 42. - P 293-298.*

26. Schiødt F.V., Lee W.M., Bondensen S., Ott P., et al. *Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol. 16. - P 707-715.*

27. Whelton A. // *Am. J. Therapeut. - 2000. - 7 (2). - P 63-74.*

28. Blantz R.C. // *Am. J. Kidney Dis. -1996. - 28 (1). - P 36.*

29. Henrich W.L. et al. // *Am. J. Kidney Dis. - 1996. - 27 (1). - 1625.*

30. Henrich W.L. et al. *Analgesics and Kidney // AJKD. - 1996. - Vol. 27, - № 1. -P 162-165.*

31. Sun Yeul Lee, Won Hyung Lee, Eun Ha Lee et al. *The Effects of Paracetamol, Ketorolac, and Paracetamol Plus Morphine on Pain Control after Thyroidectomy // Korean. J. Pain. 2010 June; 23(2): 124–130.*