

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU DO BỆNH NHÂN TỰ ĐIỀU KHIỂN BẰNG FENTANYL ĐƯỜNG TĨNH MẠCH SAU PHẪU THUẬT MỞ CẮT TOÀN BỘ TUYẾN GIÁP

BSCKII. TRƯƠNG NHƯ KHÁNH, BS. LÊ ANH TIẾN

Viện Y học Phóng xạ và u bướu Quân đội

Phản biện khoa học: TS. NGUYỄN VĂN GIANG

Phó Cục trưởng Cục Quân y

TÓM TẮT: Nghiên cứu hiệu quả kỹ thuật giảm đau do bệnh nhân tự điều khiển bằng fentanyl đường tĩnh mạch (nhóm PCA: 33 bệnh nhân), so sánh với nhóm chứng (30 bệnh nhân) giảm đau bằng tiêm tĩnh mạch ketorolac sau phẫu thuật mở cắt toàn bộ tuyến giáp và đánh giá tác dụng không mong muốn của kỹ thuật. **Kết luận:**

Điểm VAS tại vết mổ khi nghỉ, khi vận động ở nhóm PCA luôn thấp hơn ở nhóm chứng từ thời điểm sau can thiệp giảm đau 1 giờ đến tận thời điểm sau can thiệp giảm đau 48 giờ, với $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân rất hài lòng (84,8%) và hài lòng (15,2%) ở nhóm PCA cao hơn ở nhóm chứng (0% rất hài lòng và 33,3% hài lòng) có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân phải “giải cứu đau” ở nhóm PCA (9,1%) nhỏ hơn ở nhóm chứng (96,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các tác dụng không mong muốn gặp ở 2 nhóm không có sự khác biệt, với $p > 0,05$; gồm buồn nôn và nôn (36% ở nhóm PCA, 40% ở nhóm chứng), ngứa (6% ở nhóm PCA, 6,6% ở nhóm chứng) và bí tiểu (9% ở nhóm PCA, 6,6% ở nhóm chứng).

Từ khóa: Fentanyl, PCA fentanyl, ketorolac, phẫu thuật cắt tuyến giáp.

ABSTRACT: Study on the effectiveness of analgesic techniques of patients self-controlled by intravenous fentanyl (PCA group: 33 patients), compared with the control group (30 patients) with analgesic techniques by intravenous ketorolac after open surgery of the entire thyroid gland and assess the undesirable effects of the techniques. **Concluded:**

The VAS scores at the incision at rest and moving in the PCA group were always lower than in the control group from 1 hour after analgesic intervention until 48 hours after analgesic intervention, with $p < 0.05$. The percentage of patients who were very satisfied (84.8%) and satisfied (15.2%) in the PCA group was higher than in the control group (0% was very satisfied and 33.3% were satisfied) was statistically significant, with $p < 0.05$. The percentage of patients who had “pain relief” in PCA group (9.1%) was smaller than in the control group (96.6%), the difference was statistically significant with $p < 0.05$. The unwanted effects observed in 2 groups did not differ, with $p > 0.05$; included nausea and vomiting (36% in the PCA group, 40% in the control group), pruritus (6% in the PCA group, 6.6% in the control group) and urinary retention (9% in the PCA group, 6.6% in the control group).

Keywords: Fentanyl, PCA fentanyl, ketorolac, thyroidectomy.

Chịu trách nhiệm nội dung: BSCKII. Trương Như Khánh, Email: khanhyhfxg@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/8/2019; mời phản biện khoa học: 30/9/2019; chấp nhận đăng: 30/10/2019.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Gần đây, nhiều kỹ thuật giảm đau tiên tiến có những bước phát triển mới, được nhiều cơ sở y tế áp dụng hiệu quả trên người bệnh. Tuy nhiên, vấn đề kiểm soát đau đối với các bệnh nhân (BN) sau mổ vẫn chưa đạt được kết quả mong muốn, ngay cả ở những nước có nền y học rất phát triển. Phẫu thuật tuyến giáp thường gây đau cấp, làm cho BN mệt mỏi, căng thẳng, ăn uống hạn chế, vận động khó khăn, chậm phục hồi sức khỏe. Mặt khác, việc áp dụng các biện pháp gây tê vùng đối với phẫu thuật tuyến giáp gặp nhiều khó khăn. Vì vậy, áp dụng phương pháp giảm đau BN tự điều khiển (PCA- Patients controlled

analgesia) đường tĩnh mạch được ưu tiên lựa chọn. Đây là phương pháp giúp người bệnh tự điều trị đau cho mình mà không phải chờ đến điều dưỡng hay bác sĩ. Khi đau, BN chỉ cần bấm nút, máy sẽ tự bơm vào cơ thể một liều thuốc giảm đau an toàn đã được cài đặt. Hằng năm, Viện Y học Phóng xạ và u bướu Quân đội có khoảng 1.000 ca phẫu thuật tuyến giáp, trong đó có nhiều BN sau mổ được áp dụng kỹ thuật PCA và cho thấy hiệu quả khả quan. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đánh giá PCA trên BN tại đây.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm nghiên cứu hiệu quả kỹ thuật PCA sử dụng fentanyl đường tĩnh mạch giảm đau sau phẫu thuật mở

cắt toàn bộ tuyến giáp và đánh giá tác dụng không mong muốn trên BN tại Viện Y học Phóng xạ và u bướu Quân đội.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

63 BN sau phẫu thuật mở cắt toàn bộ tuyến giáp dưới gây mê nội khí quản; BN có chỉ định và được điều trị giảm đau sau mổ tại Khoa Điều trị Tổng hợp, Viện Y học Phóng xạ và u bướu Quân đội, từ tháng 9/2018 tới tháng 3/2019.

Loại trừ các BN cường giáp hoặc nhược giáp; BN có sức khỏe theo ASA loại III, IV; BN có tiền sử dị ứng, nghiện hoặc phụ thuộc opioid; BN có bệnh lý đau mạn tính phải dùng thuốc giảm đau; BN có tai biến, biến chứng phẫu thuật, gây mê; BN có rối loạn tâm thần kinh; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng có so sánh đối chứng.

- Chỉ định điều trị giảm đau sau mổ khi điểm VAS ≥ 4 điểm.

- Phương pháp tiến hành: BN được giải thích về phương pháp vô cảm trong mổ; hướng dẫn sử dụng thước VAS lượng giá mức độ đau sau mổ. Khi BN tỉnh hoàn toàn và rút ống nội khí quản, tiến hành đánh giá điểm VAS và chuẩn độ đau bằng fentanyl nếu điểm VAS lúc nghỉ ≥ 4 . Liều chuẩn độ mỗi lần 25 mcg mỗi 5 phút cho đến khi điểm VAS < 4 . Tổng liều fentanyl chuẩn độ không quá 100 mcg. Chia ngẫu nhiên BN thành 2 nhóm (theo dõi và đánh giá liên tục trong vòng 48 giờ):

+ Nhóm nghiên cứu (nhóm PCA): 33 BN, được hướng dẫn và thực hiện kỹ thuật PCA, sử dụng fentanyl nồng độ 5 mcg/ml, liều nền 2 ml/giờ, liều bolus 0,5 ml/lần, thời gian khóa máy 15 phút, tổng liều 4 giờ không quá 60 mcg.

+ Nhóm chứng: 30 BN, được giảm đau bằng tiêm tĩnh mạch ketorolac, liều 30 mg mỗi 6 giờ.

Trong quá trình nghiên cứu nếu điểm VAS lúc nghỉ ≥ 4 thì tiến hành “giải cứu đau” bằng paracetamol 1g truyền tĩnh mạch trong 15 phút. Mỗi lần giải cứu đau cách nhau không dưới 4 giờ.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm BN: tuổi trung bình, chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình, giới tính.

+ Hiệu quả giảm đau: điểm VAS khi nghỉ và khi vận động tại các thời điểm chưa can thiệp giảm đau (T0) và sau phẫu thuật 1 đến 48 giờ (từ T1 đến T48); mức độ hài lòng BN, số lần và lượng paracetamol trung bình “giải cứu đau”.

+ Tác dụng không mong muốn.

- Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm của BN nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm BN nghiên cứu.

Đặc điểm BN	Nhóm PCA	Nhóm chứng	p
Tuổi trung bình	47,09 $\pm$ 10,3	44,5 $\pm$ 10,7	> 0,05
BMI trung bình	22,3 $\pm$ 2,4	21,6 $\pm$ 1,9	> 0,05
Giới tính	Nam giới	15,2%	0
	Nữ giới	84,2%	100%
Thời gian gây mê	80,4 $\pm$ 7,8	76,7 $\pm$ 7,9	> 0,05
Thời gian mổ	57,2 $\pm$ 8,1	55,4 $\pm$ 6,9	> 0,05

3.2. Hiệu quả giảm đau:

Bảng 2. Điểm VAS tại vết mổ khi BN nghỉ.

Thời điểm	Nhóm PCA (n = 33)	Nhóm chứng (n = 30)	p
T0	3,8 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 0,9	0,49
T1	1,5 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,9	0,00
T3	0,9 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,7	0,00
T6	0,7 $\pm$ 0,7	2,8 $\pm$ 0,8	0,00
T12	0,4 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,8	0,00
T18	0,3 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,9	0,00
T24	0,1 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,8	0,00
T36	0 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,7	0,00
T48	0 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,6	0,00

Tại thời điểm T0 (chưa can thiệp chống đau), điểm VAS trung bình của cả 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tuy nhiên, từ thời điểm T1 (sau khi can thiệp chống đau 1 giờ, BN đã tỉnh hoàn toàn) đến tận thời điểm T48 (sau khi can thiệp chống đau 48 giờ), điểm VAS trung bình của nhóm PCA luôn thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Bảng 3. Điểm VAS tại vết mổ khi BN vận động.

Thời điểm	Nhóm PCA (n = 33)	Nhóm chứng (n = 30)	p
T0	5,6 $\pm$ 1,0	6,0 $\pm$ 0,9	0,12
T1	2,3 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,9	0,00
T3	2,0 $\pm$ 0,8	4,5 $\pm$ 0,9	0,00
T6	1,8 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 1,0	0,00
T12	1,3 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,8	0,00
T18	1,0 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 0,9	0,00
T24	0,7 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,6	0,00
T36	0,3 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,6	0,00
T48	0,1 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,6	0,00

Điểm VAS trung bình tại vết mổ khi BN vận động ở thời điểm chưa giảm đau (T0) của 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tuy nhiên, từ thời điểm T1 đến thời điểm T48, điểm VAS trung

bình của nhóm PCA luôn thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Bảng 4. Mức độ hài lòng của BN với phương pháp giảm đau.

Mức độ hài lòng	Nhóm PCA (n = 33)	Nhóm chứng (n = 30)	p
Rất hài lòng	25 (84,8%)	0	0,001
Hài lòng	8 (15,2%)	10 (33,3%)	
Không hài lòng	0	20 (66,7%)	

Mức độ hài lòng của BN 2 nhóm về phương pháp giảm đau chênh lệch khá rõ ràng. Nhóm PCA có tới 84,8% BN rất hài lòng và 15,2% còn lại hài lòng; không BN nào không hài lòng với phương pháp giảm đau được sử dụng. Trong khi ở nhóm chứng, không BN nào rất hài lòng, 33,3% BN thấy hài lòng và 66,7% BN không hài lòng với phương pháp giảm đau; khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 5. Số lần và lượng paracetamol trung bình “giải cứu đau”.

Chỉ tiêu so sánh	Nhóm PCA (n = 33)	Nhóm chứng (n = 30)	p
Không phải “giải cứu đau”	30 (90,9%)	1 (3,3%)	0,001
Phải “giải cứu đau”	3 (9,1%)	29 (96,7%)	
Số lần phải “giải cứu đau”	1	1,3	0,09
Lượng thuốc “giải cứu đau”	1 ± 0,00 g	1,3 ± 0,25 g	

Số BN phải “giải cứu đau” ở nhóm PCA là 9,1%, ở nhóm chứng là 96,7%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Tuy nhiên, ở những BN phải “giải cứu đau”, số lần “giải cứu đau” và lượng thuốc paracetamol trung bình sử dụng không có sự khác biệt, với $p > 0,05$.

3.3. Tác dụng không mong muốn của kỹ thuật:

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn của kỹ thuật giảm đau.

Tác dụng không mong muốn	Nhóm PCA (n = 33)	Nhóm chứng (n = 30)	p
Bí tiểu	2 (6,1)	2 (6,7%)	> 0,05
Ngứa	3 (9,1%)	2 (6,7%)	> 0,05
Buồn nôn, nôn	Không	21 (63,6%)	> 0,05
	Nhẹ	5 (15,2%)	> 0,05
	Vừa	6 (18,2%)	> 0,05
	Nặng	1 (3,0%)	> 0,05

Tỉ lệ BN có buồn nôn và nôn của nhóm PCA là 36,4% và nhóm chứng là 40%, chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa; buồn nôn, nôn mức độ nặng ở nhóm PCA là 3% và nhóm chứng là 6,6%. Nhìn chung, tỉ lệ buồn nôn, nôn (theo bảng điểm Apfel) của BN 2 nhóm không khác biệt, với $p > 0,05$. Số bị tác dụng ngứa ở mỗi nhóm là 2 BN (tương ứng với 6,1% của nhóm PCA và 6,7% của nhóm chứng). Số bị tác dụng bí tiểu của nhóm PCA là 3 BN (9,1%) và của nhóm chứng là 2 BN (6,7%). Khác biệt về 2 tác dụng không mong muốn này giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN.

Hiệu quả giảm đau sau phẫu thuật được đánh giá dựa trên mức độ đau của BN (thông qua điểm VAS) tại các thời điểm; mức độ hài lòng của người bệnh với phương pháp giảm đau; số BN phải “giải cứu đau”; số lần và lượng thuốc sử dụng “giải cứu đau”.

Điểm VAS tại vết mổ khi nghỉ và khi vận động ở nhóm PCA đều thấp hơn nhóm chứng từ thời điểm T1 đến T48 ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Thạch (2015), thấy điểm VAS của nhóm PCA (sử dụng fentanyl + ondasetron) đều thấp hơn nhóm chứng (giảm đau bằng ketogesic đường tĩnh mạch đơn thuần) ở tất cả các thời điểm sau phẫu thuật tuyến giáp [1]. Nghiên cứu của Bora Yoo (2014) so sánh hiệu quả giảm đau của nefopam với ketorolac sau phẫu thuật tuyến giáp cho thấy điểm VAS thấp dưới 4 ở tất cả các thời điểm và có sự giảm dần theo thời gian [2]. Nghiên cứu của Lee S.Y (2010) đánh giá hiệu quả giảm đau của 3 nhóm sử dụng paracetamol, ketorolac và ketorolac + morphin sau phẫu thuật tuyến giáp cũng chỉ ra mức đau VAS > 4 điểm ở thời điểm 30 phút sau mổ, sau đó giảm dần theo thời gian [3]. Moon Y.E và cộng sự (2012) nghiên cứu giảm đau sau phẫu thuật bướu giáp dưới gây mê nội khí quản bằng PCA tĩnh mạch fentanyl, thấy điểm VAS 24 giờ sau mổ là $2,2 \pm 2,1$ điểm [4]. Motamed C và cộng sự (2006) sử dụng PCA morphin tĩnh mạch để giảm đau sau phẫu thuật bướu giáp dưới gây mê nội khí quản, thấy điểm VAS tối đa trong 24 giờ đầu sau mổ là $5,0 \pm 2,0$ [5]. Gehling M và cộng sự (2010) nghiên cứu giảm đau bằng PCA tĩnh mạch piritramid (nhóm opioid), sau phẫu thuật bướu giáp dưới gây mê nội khí quản, thấy điểm VAS khi mới đến phòng hồi tỉnh là $5 \pm 1,8$ và lần lượt sau mổ 8 giờ, 24 giờ là $2,3 \pm 1,9$ điểm và $1,9 \pm 1,8$ điểm [6].

Sự hài lòng của người bệnh là một mục tiêu quan trọng mà các dịch vụ y tế hướng tới. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự hài lòng của BN nhóm PCA vượt trội hơn hẳn so với ở nhóm

chứng (100% BN hài lòng và rất hài lòng ở nhóm PCA trong khi nhóm chứng có 66,7% BN không hài lòng, $p < 0,05$). Đây là bằng chứng cho thấy điểm mạnh của việc sử dụng phương pháp giảm đau BN tự điều khiển bằng fentanyl đường tĩnh mạch so với phương pháp giảm đau bằng ketorolac đường tĩnh mạch đơn thuần. Với kết quả tương tự, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Thạch (2015) càng củng cố thêm điểm mạnh của PCA fentanyl so với ketorolac [1].

Tỉ lệ BN phải "giải cứu đau" ở nhóm PCA (9,1%) thấp hơn hẳn so với nhóm chứng (96,67%) cũng cho thấy hiệu quả và chất lượng giảm đau của phương pháp PCA. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Thạch (2015) khi thấy số lần phải "giải cứu đau" ở nhóm PCA fentanyl ít hơn so với nhóm giảm đau bằng ketogestic ($p < 0,05$) (1,4 lần so với 2,7 lần) và số lượng docoltral trung bình cho "giải cứu đau" ở nhóm PCA fentanyl thấp hơn hẳn so nhóm giảm đau bằng ketogestic (35 mg so với 67 mg, $p < 0,05$ [1]).

Tỉ lệ BN bị buồn nôn và nôn (đánh giá mức độ theo Apfel) trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt giữa 2 nhóm (nhóm PCA 36,4% và nhóm chứng 40%, với $p > 0,05$). Trong đó, tỉ lệ buồn nôn và nôn độ 3, độ 4 đều thấp (từ 3% đến 18,2%). Kết quả của Nguyễn Ngọc Thạch và cộng sự (2015) cho thấy tỉ lệ buồn nôn và nôn ở nhóm giảm đau sau mổ bằng PCA (fentanyl kết hợp ondansetron) là 22,5% và ở nhóm giảm đau bằng ketorolac là 60% [1]. Motamed C và cộng sự (2006) nghiên cứu giảm đau bằng PCA morphin tĩnh mạch sau phẫu thuật bướu giáp dưới gây mê nội khí quản, thấy tỉ lệ buồn nôn và nôn sau phẫu thuật là 46% [5]. Các tác dụng không mong muốn khác được đánh giá trong nghiên cứu gồm biểu hiện bí tiểu và ngứa. Tỉ lệ BN ngứa và bí tiểu ở nhóm PCA là 6% và 9%, ở nhóm chứng là 6,6% và 6,6%; khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mặc dù opioid là một trong những nguyên nhân gây ngứa do tăng kích thích giải phóng histamine và tăng co thắt cơ thắt bàng quang gây bí tiểu, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này không khác biệt so với nhóm chứng. Có thể liều fentanyl sử dụng của chúng tôi ở mức thấp (5 mcg/ml, với liều nền 2 ml/h, liều bolus 0,5 ml, tổng liều 500 mcg/48h) nên ít gây tác dụng không mong muốn này. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Thạch và cộng sự (2015): tỉ lệ ngứa và bí tiểu ở nhóm PCA bằng fentanyl là 2,5% và 12,5%, ở nhóm ketorolac là 2,5% và 15% [1].

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu hiệu quả kĩ thuật PCA sử dụng fentanyl đường tĩnh mạch trên 33 BN sau phẫu

thuật mở cắt toàn bộ tuyến giáp, so sánh với nhóm chứng 30 BN giảm đau bằng tiêm tĩnh mạch ketorolac và đánh giá tác dụng không mong muốn, tại Viện Y học Phóng xạ và u bướu Quân đội, từ tháng 9/2018 tới tháng 3/2019, kết luận:

- Điểm VAS tại vết mổ khi nghỉ, khi vận động ở BN nhóm PCA luôn thấp hơn ở nhóm chứng từ thời điểm T1 (sau can thiệp giảm đau 1 giờ) đến tận thời điểm T48 (sau can thiệp giảm đau 48 giờ), với $p < 0,05$. Tỉ lệ BN rất hài lòng (84,8%) và hài lòng (15,2%) ở nhóm PCA cao hơn ở nhóm chứng (0% rất hài lòng và 33,3% hài lòng) có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Tỉ lệ BN phải "giải cứu đau" ở nhóm PCA (9,1%) nhỏ hơn ở nhóm chứng (96,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Các tác dụng không mong muốn gặp ở 2 nhóm không có sự khác biệt, với $p > 0,05$; gồm buồn nôn và nôn (36% ở nhóm PCA, 40% ở nhóm chứng), ngứa (6% ở nhóm PCA, 6,6% ở nhóm chứng) và bí tiểu (9% ở nhóm PCA, 6,6% ở nhóm chứng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Ngọc Thạch và cộng sự (2015), "Nghiên cứu giảm đau sau phẫu thuật tuyến giáp bằng PCA tĩnh mạch kết hợp ondansetron", *Tạp chí Y học Quân sự*, số 1 năm 2015, 21-26.
2. Bora Yoo et al (2014), "Postoperative pain and side effects after thyroidectomy: randomized double blind study comparing nefopam and ketorolac", *Anesth Pain Med*, 2014, p. 110-114.
3. Lee, S.Y et al (2010), "The effects of paracetamol, ketorolac, and paracetamol plus morphine on pain control after thyroidectomy", *Korean J. Pain*, 2010, 23(2): p. 124-30.
4. Moon Y.E, Joo J, Kim J.E, Lee Y (2012), "Anti-emetic effect of ondansetron and palonosetron in thyroidectomy: a prospective, randomized, double-blind study", *British Journal of Anaesthesia*, 108 (3): 417-422.
5. Motamed J.C Merle, Yakhoul L, Combes X (2006), "Postoperative pain scores and analgesic requirements after thyroid surgery: Comparison of three intraoperative opioid regimens", *International Journal of Medical Sciences*, 2006, 3(1):11-13.
6. Gehling M, Arndt C, Eberhart L.H.J (2010), "Postoperative analgesia with parecoxib, acetaminophen, and the combination of both: a randomized, double-blind, placebo - controlled trial in patients undergoing thyroid surgery", *British Journal of anaesthesia*, 104(6): 761-7. □