

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI 10.31718/2077-1096.21.3.280

УДК 616-089.5-037

Починюк О.О., Кучинська І.А., Дзюба Д.О.

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЕННЯ МЕТОДОМ АНАЛЬГЕЗІЇ, КОНТРОЛЬОВАНОЇ ПАЦІЄНТОМ

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, м. Київ

Клінічне явище грубого недолікування гострого болю було добре зафіксовано протягом останньої чверті століття і, ймовірно, присутнє і сьогодні. Помірний або сильний біль є важливим джерелом ускладнень, а також захворюваності та смертності в післяопераційному періоді після хірургічних втручань. Анальгезія, контрольована пацієнтом, Patient-controlled analgesia (PCA), є ефективною методикою післяопераційного знеболення, оскільки вона забезпечує отримання пацієнтом необхідної дози знеболюючого препарату відразу після активації та ввімкнення системи подачі медикаментів (Intravenous PCA device), зі зменшеними періодами болю та підвищенням задоволеності пацієнтів. У роботі аналізуються дослідження багатьох авторів із даної тематики. Висновки: анальгезія під контролем пацієнта (PCA) є задовільним варіантом контролю гострого болю. Можна виділити кілька переваг цієї методики, наприклад, вищий анальгетичний рівень із задоволенням пацієнта, а також незначні побічні ефекти. Сьогодні досі немає єдиної думки щодо того, який найкращий шлях або препарат слід застосовувати, оскільки співвідношення поняття «клінічна ефективність / безпека» залежить від складного розуміння фармакокінетичного профілю ліків за умови використання різних шляхів введення. Крім того, необхідні проведення фармакоекономічних досліджень щодо оцінки економічної ефективності вищезазначених підходів.

Ключові слова: анальгезія, контрольована пацієнтом; опіоїди; гострий біль; знеболюючі препарати; морфін; огляд.

Вступ

Традиційний підхід внутрішньом'язового введення опіоїдів, які пацієнти отримують за необхідністю, призводить до того, що, принаймні, 50% хворих відчувають неадекватне знеболення після операції. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає поняття «біль... як неприємний досвід, який переживає пацієнт після проведеного хірургічного втручання із чи без масивного пошкодження біологічних тканин...», що може бути пов'язано із індивідуальними спогадами, життєвими очікуваннями та емоціями [1]. При хірургічних втручаннях помірний та сильний біль може спостерігатися приблизно у 40% випадків [3] і є важливим джерелом виникнення множинних ускладнень, а також вагомим фактором впливу на рівень захворюваності та смертності в післяопераційному періоді [4].

Післяопераційний біль може обмежувати рухливість пацієнта та адекватне відновлення чи/та роботу дихальної системи, збільшуючи частоту появи ателектазів, пневмонії та тромбоемболічних ускладнень [5 , 6].

Відсутність належного контролю за інтенсивністю болю в гострих ситуаціях може призвес-

ти до «хронізації» болю, що несе шкідливі наслідки для пацієнта та впливає на подальшу якість життя [7]. Незважаючи на зазначені твердження, у 50%-75% пацієнтів після великих оперативних втручань, які не отримують достатньо знеболюючих ліків, зростає ризик ускладнень, тривалість перебування у лікувальному закладі та витрати на систему охорони здоров'я [8].

Ми мали за мету проаналізувати дослідження, присвячені тематиці анальгезії, контрольованої пацієнтом, а також методики, препарати та особливості їх дозування до використання.

За основу роботи взяті результати досліджень за пошуковими інтернет-системами «Google», журнал «Anaesthesia & Analgesia», із введенням ключових слів: «пацієнт-контрольована анальгезія», «післяопераційне знеболення».

Принцип внутрішньовенного введення PCA був вперше описаний Austin та співавт. у 1980 році після введення невеликих зростаючих доз меперидину та вимірювання його рівнів у плазмі крові, демонструючи залежний від дози знеболюючий ефект у пацієнтів [12]. Найменша

концентрація, при якій купувався біль, називалася «мінімальною ефективною знеболюючою концентрацією» (МЕАС).

Мінімальне знеболення досягається титруванням опіоїдів до досягнення МЕАС, що означає різницю між сильним болем та знеболенням. Дослідники виявили, що дискретна концентрація опіатів в організмі людини для постійного ефективного знеболення залежить від індивідуальних відмінностей у потребі дози.

Tamsen та співавт., Dahlstrom та співавт. згодом продовжили вивчення впливу фармакокінетичних та фармакодинамічних факторів на ефективність знеболення іншими опіоїдами, а саме: фармакокінетичні змінні (*об'єм розподілу, швидкість розподілу та виведення*). Таким чином було виявлено дві передумови для ефективно опіоїдної анальгезії: 1) слід індивідуалізувати дозування та титрувати до реакції блокування болю для досягнення МЕАС та анальгезії, та 2) підтримувати постійні концентрації опіоїдів у плазмі шляхом уникнення піків та мінімальних показників [9]. Ці вимоги не можуть бути досягнуті за допомогою ін'єкцій первинного введення або цілодобових внутрішньом'язових ін'єкцій. Після титрування препарату для досягнення МЕАС та адекватного знеболення пацієнти використовують РСА для підтримання концентрації опіоїдів у плазмі на рівні або трохи вище їх індивідуального МЕАС (*«оптимальна концентрація в плазмі»*). На відміну від цього, у пацієнтів, які отримують болюсні внутрішньом'язові ін'єкції, спостерігаються триваліші періоди сильного болю із концентрацією опіоїдів у плазмі нижче, ніж їх індивідуальний МЕАС, а в подальшому періоди «перевищення», що перевищує оптимальну концентрацію в плазмі, призводить до надмірної седатії, можливої депресії дихання та більшої виразності болю.

Графік порівняння анальгезії, досягнутої за двома різними схемами знеболення: періодичні внутрішньом'язові ін'єкції (болюсні), та часті внутрішньовенні ін'єкції (анальгезія під контролем пацієнта, РСА). Затінене місце показує цільову знеболюючу концентрацію. При періодичному внутрішньом'язовому введенні трапляються пікові періоди з високими концентраціями. На противагу цьому, РСА призводить до того, що концентрація опіоїдів знаходиться у цільовому діапазоні протягом тривалого періоду [9].

Незважаючи на те, що це пов'язано з ідеєю «накачування» опіоїдами внутрішньовенно, існують кілька шляхів введення, ліків та апаратури, яку можна використовувати в РСА режимі знеболення. Важливою умовою РСА є необхідність врахувати індивідуальний характер болю та його інтенсивність.

Для ефективно РСА, МЕАС слід досягати методом титрування, тобто введення препарату у вигляді *малих «болюс»* доз до досягнення

адекватної схеми знеболення.

Пацієнти повинні попередньо та належним чином бути ознайомлені з технікою процедури та дати згоду на її проведення.

Бажані характеристики РСА: адекватне знеболення відповідно до індивідуальних вимог, толерантність та профіль безпеки введених препаратів, високий рівень задоволеності пацієнтів та мінімальні ускладнення, пов'язані з технічними аспектами [11].

Незалежно від способу введення препарату, двома основними видами РСА є: дозування попиту (фіксована доза, яку пацієнти самостійно вводять з перервами) та безперервна інфузія препарату з дозуванням попиту (інфузія з фіксованим фоном та постійною швидкістю доповнюється дозованим введенням препарату за вимогою пацієнта). [13].

Основні принципи та технічні параметри є спільними для вищезазначених методів, а саме: початкова навантажувальна доза, доза попиту, інтервал (блокування) та швидкість фонові інфузії.

Початкова доза вводиться лікарем, оскільки метою першого введення є встановлення адекватного контролю над болем або запобігання його раннього прояву. Цей підхід дозволяє визначити дозу потреби, яку також називають дозою РСА або «болюс» доза, яку буде вводити пацієнт, коли він натисне кнопку попиту.

Інтервал блокування (локауту) - це встановлений період, коли обладнання не виконує нового кроку інфузії. Під час інтервалу блокування, якщо пацієнт натискає кнопку, він / вона не отримуватиме ліки. Зазвичай обладнання має звуковий сигнал, підключений до привода, незалежно від вливання, так що пацієнт не знає, чи були ефективні його / її запити. Інтервал блокування (локауту) виконує основну функцію безпеки, запобігаючи передозування знеболюючих препаратів.

Фонова швидкість інфузії - це безперервна швидкість інфузії, незалежно від бажання пацієнта (інша назва - безперервна інфузія). Межі 1 години та / або 4 години, залежно від конфігурації обладнання [10, 14].

Беручи до уваги досягнення в розробці систем доставки ліків, використання інфузійних насосів для контрольованої пацієнтом анальгезії (РСА) та епідуральної анальгезії з опіоїдами вважається найпотужнішою стратегією контролю післяопераційного болю. Однак існують сумніви щодо переваг та обмежень цих різних форм.

Базові дози опіоїдів можна вводити одночасно з введенням опіоїдів методами РСА. Однак базальне введення збільшує ризик пригнічення дихання, не забезпечуючи обов'язково додаткової схеми знеболення [15].

Різні способи РСА можуть мінімізувати по-
яву прогалин у введенні знеболюючого, забез-

печуючи дозу знеболюючого відразу після активації системи, забезпечуючи більш рівномірне знеболення та усуваючи тривалі періоди очікування між вимогою пацієнта та прийомом препарату.

Використання порядкової шкали для оцінки перед- та післяопераційного болю дає можливість адекватно оцінити ефективність знеболення.

Проведене проспективне когортне дослідження для оцінки задоволеності пацієнтів післяопераційним знеболенням в день операції та в перший та другий дні після операції визна-

Pre- and Postoperative Pain:

_____ day 0 _____ 7 days _____ 3 months _____ 6 months _____ 12 months

- 0 = No problem
- 1–3 = Mild problem
- 4–6 = Moderate problem
- 7–9 = Severe problem

	None	Mild	Moderate	Severe
Pre- and post-treatment pain	0	1-2-3	4-5-6	7-8-9

Patient Satisfaction after Treatments:

_____ 7 days _____ 3 months _____ 6 months _____ 12 months

- 0 = Unsatisfied
- 1–3 = Mildly satisfied
- 4–6 = Moderately satisfied
- 7–9 = Very satisfied

Degree of overall satisfaction	Unsatisfied	Mildly satisfied	Moderately satisfied	Very satisfied
Pre- and post-treatment pain	0	1-2-3	4-5-6	7-8-9

Рис. Шкала оцінки перед- та післяопераційного болю.

Внутрішньовенна PCA (в/в-PCA)

У даний час в/в-PCA є однією з найбільш часто вживаних методик контролю гострого болю. Її застосування підходить практично будь-якому пацієнтові після оперативного втручання, у якого присутні скарги на біль середньої або сильної інтенсивності [14]. Мета-аналіз, що включав 115 рандомізованих клінічних випробувань, продемонстрував, що дана методика забезпечує більшу ефективність, порівняно з внутрішньом'язовим введенням анальгетиків [16]. Інше дослідження показало, що серед пацієнтів, які отримували в/в-PCA, 36% хворих відчували біль від помірного до сильного протягом перших 24 годин після операції порівняно з 67% пацієнтів, які отримували внутрішньом'язові опіоїди [17]. Окрім того було доведено, що в/в-PCA пов'язаний із більш високим рівнем задоволеності пацієнтів [18].

Незважаючи на можливість поєднання в/в-PCA з інфузією опіоїдів, було показано, що частота пригнічення дихання при в/в-PCA була

меншою (0,19% проти 0,29%) порівняно з комбінацією цієї методики із системною інфузією опіоїдів (1,09–3% проти 8%) [19].

При в/в-PCA можливий розвиток таких ускладнень, як забруднення або зміщення внутрішньовенних катетерів, нерівномірні інтервали між введеннями опіатів для підтримки знеболюючого ефекту [20]. Тим не менше, дана методика передбачає ризик побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами.

Крім того, використання в/в-PCA обмежує рухливість і зменшує комфорт пацієнта, який під'єднаний до інфузійного насоса, що можна мінімізувати, використовуючи більш сучасне компактне обладнання. Zafar та співавт. [21] повідомляють, що близько 21% пацієнтів, які отримували в/в-PCA, скаржились на знижену рухливість. Нарешті, варто зазначити і економічний аспект, такий як обмеження техніки, додаткову потребу в обладнанні (інфузійний насос) та елімінація залишків розчинів після використання PCA, що спричиняють зайві витрати

ти на послуги охорони здоров'я [11, 21].

Основними препаратами, що застосовуються при в/в-РСА, є опіюїдні анальгетики, такі як морфін, гідроморфін, фентаніл, суфентаніл та трамадол. Меперидин більше не вважається допустимим варіантом для RSA, оскільки його

токсичний метаболіт може накопичуватися, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Тому меперидин не рекомендується застосовувати при гострих болях. Рекомендації стосовно дозування препаратів наведені у таблиці 1 [10].

Таблиця 1
Рекомендовані режими дозування препаратів під час в/в RSA

Назва препарату	Доза потреби	Період локауту	Безперервна базальна інфузійна доза
Морфін	1–2 мг	6–10 хв	0–2 мг / год
Гідроморфін	0,2–0,4 мг	6–10 хв	0–0,4 мг / год
Фентаніл	20–50 мкг	5–10 хв	0–60 мкг / год
Суфентаніл	4–6 мкг	5–10 хв	0–8 мкг / год
Трамадол	10–20 мг	6–10 хв	0–20 мг / год
Оксикодон	1 мг;	7-15 хв	1 мг / год

Епідуральна RSA

Епідуральна контрольована пацієнтом анальгезія (ЕРСА) є другим за значимістю методом, який застосовується та вивчається в рамках підходу RSA. ЕРСА в основному використовується для контролю гострого післяопераційного болю, як правило, у пацієнтів, яким були виконані ортопедичні, абдомінальні та/чи торакальні оперативні втручання [11]. ЕРСА дозволяє використовувати опіюїди місцеві анестетики або їх комбінацію. Епідуральне введення опіюїдів забезпечує більшу анальгетичну ефективність, порівняно з еквівалентними дозами опіюїдів, що вводяться внутрішньовенно [23].

Подібно до внутрішньовенної техніки RSA, ЕРСА дозволяє пацієнтам вводити ліки відповідно до потреб знеболення. Існує безліч доказів того, що ЕРСА є безпечним та ефективним методом. Висновками одного із мета-аналізів, незалежно від обраного препарату, є те, що епідуральна анальгезія забезпечує кращу схему знеболення у порівнянні з внутрішньовенною методикою RSA [23].

У популяційному дослідженні 2276 хірургічних пацієнтів Кім та співавт. [18] повідомляють, що ропівакаїн у комбінації із фентанілом дозволяють забезпечити якісне знеболення протягом 48 годин після декількох хірургічних процедур, з обмеженими побічними ефектами [18].

На відміну від в/в-РСА, використання безперервної інфузії в поєднанні з необхідною дозою показало задовільні результати із мінімальними ускладненнями. Невеликі дози місцевих анестетиків тривалої дії у поєднанні з низькими дозами опіюїдів (тобто фентанілу або суфентанілу) з постійною швидкістю інфузії, пов'язаною із збільшенням болюсу, можуть бути успішно використані для післяопераційного знеболення.

Рекомендовані наступні концентрації місцевих анестетиків до використання: бупівакаїн: 0,05–0,125%; левобупівакаїн: 0,05–0,125%; ропівакаїн: 0,1–0,2%. Додатково рекомендуються такі дози: потребова доза: 2–4 мл; локаут: 10–20 хв; безперервна базальна інфузія: 4–10 мл / год [10].

Незважаючи на багато переваг, ЕРСА також

має обмеження, особливо враховуючи складність процедури та навчання персоналу. Крім того, є повідомлення про дислокацію катетера, яке може призвести до неуспішності процедури близько в 17% випадків. Вважається, що ця методика має велику ефективність, але її слід застосовувати з обережністю з урахуванням окремих факторів, щоб забезпечити безпеку пацієнта.

Висновок

Анальгезія під контролем пацієнта (РСА) є хорошим варіантом для контролю гострого болю. Можна виділити кілька переваг цієї методики, наприклад, вищий анальгетичний рівень із задоволенням пацієнта, а також невиражені побічні ефекти. Сьогодні досі немає єдиної думки щодо того, який найкращий шлях або препарат застосовувати, оскільки клінічна ефективність / безпека залежить від складного розуміння фармакокінетичного профілю ліків за різних шляхів введення. Крім того, необхідні фармакоеконімічні дослідження для оцінки економічної ефективності цих підходів.

Література

- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008 Jul 31;137(3):473-477.
- Kopf A, Patel N. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. [Internet]. Available from: http://ebooks.iasp.pain.org/guide_to_pain_management_in_low_resource_settings/8.
- Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):43-51.
- Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, et al. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest*. 2000 Aug;118(2):391-6.
- Scott LJ. Fentanyl Iontophoretic Transdermal System: A Review in Acute Postoperative Pain. *Clin Drug Investig*. 2016 Apr;36(4):321-30.
- Jung H, Lee KH, Jeong Y, et al. Effect of Fentanyl-Based Intravenous Patient-Controlled Analgesia with and without Basal Infusion on Postoperative Opioid Consumption and Opioid-Related Side Effects: A Retrospective Cohort Study. *J Pain Res*. 2020;13:3095-3106
- Boddy AP, Mehta S, Rhodes M. The effect of intraperitoneal local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2006 Sep;103(3):682-8.
- Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5 Suppl):S44-61.
- Viscusi ER. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Mar-Apr;33(2):146-58.

10. Mann C, Ouro-Bang'na F, Eledjam JJ. Patient-controlled analgesia. *Curr Drug Targets*. 2005 Nov;6(7):815-9.
11. Hagle ME, Lehr VT, Brubakken K, Shippee A. Respiratory depression in adult patients with intravenous patient-controlled analgesia. *Orthop Nurs*. 2004 Jan-Feb;23(1):18-27; quiz 28-9.
12. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, et al. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth*. 1993 May-Jun;5(3):182-93.
13. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2002 Sep;89(3):409-23.
14. Panchal SJ, Damaraju CV, Nelson WW, et al. System-related events and analgesic gaps during postoperative pain management with the fentanyl iontophoretic transdermal system and morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2007 Nov;105(5):1437-41, table of contents.
15. Zafar SU, Hamid M, Hoda MQ. Patient controlled intravenous analgesia (PCIA) in postoperative surgical patients: an audit. *J Pak Med Assoc*. 2004 Jul;54(7):353-6.
16. Jung KW, Kang HW, Park CH, et al. Comparison of the analgesic effect of patient-controlled oxycodone and fentanyl for pain management in patients undergoing colorectal surgery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016 Aug;43(8):745-52.
17. Sinatra RS, Torres J, Bustos AM. Pain management after major orthopaedic surgery: current strategies and new concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002 Mar-Apr;10(2):117-29.
18. Kim SH, Yoon KB, Yoon DM, et al. Patient-controlled Epidural Analgesia with Ropivacaine and Fentanyl: Experience with 2,276 Surgical Patients. *Korean J Pain*. 2013 Jan;26(1):39-45.
19. Koh JC, Kong HJ, Kim MH, et al. Comparison of Analgesic and Adverse Effects of Oxycodone- and Fentanyl-Based Patient-Controlled Analgesia in Patients Undergoing Robot-Assisted Laparoscopic Gastrectomy Using a 55:1 Potency Ratio of Oxycodone to Fentanyl: A Retrospective Study. *J Pain Res*. 2020 Sep 4;13:2197-2204.
20. Marcos Tadeu Parron Fernandes, Fernanda Bortolanza Hernandes, Thaís Natália de Almeida, et al (May 24th 2017). Patient-Controlled Analgesia (PCA) in Acute Pain: Pharmacological and Clinical Aspects, Pain Relief - From Analgesics to Alternative Therapies, Cecilia Maldonado, IntechOpen. [Internet]
21. Available from: <https://www.intechopen.com/books/pain-relief-from-analgesics-to-alternative-therapies/patient-controlled-analgesia-pca-in-acute-pain-pharmacological-and-clinical-aspects>
22. Park JH, Lee C, Shin Y, et al. Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2015 Apr;68(2):153-8.
23. Sjövall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. *Drugs*. 2015 Nov;75(16):1867-89.
24. Lovatsis D, José JB, Tufman A, et al. Assessment of patient satisfaction with postoperative pain management after ambulatory gynaecologic laparoscopy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Aug;29(8):664-7.

Реферат

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ МЕТОДОМ АНАЛЬГЕЗИИ, КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПАЦИЕНТОМ

Починок Е.А., Кучинская И.А., Дзюба Д.А.

Ключевые слова: анальгезия, контролируемая пациентом обезболивания под контролем пациента; опиоиды; острая боль; обезболивающие препараты; морфин; обзор

Грубое недолечение острой боли было зафиксировано в течение последней четверти века и, вероятно, продолжается и сегодня. Умеренная или сильная боль является важным источником осложнений, а также заболеваемости и смертности в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств. Анальгезия, контролируемая пациентом, Patient-controlled analgesia (PCA) является эффективной методикой послеоперационного обезболивания, поскольку она может обеспечить соответствующую дозу обезболивающего препарата сразу после включения, с уменьшенными периодами боли и увеличением удовлетворенности пациентов. В работе анализируются исследования многих авторов по данной тематике. Выводы: Анальгезия под контролем пациента (PCA) является отличным вариантом для контроля острой боли. Можно выделить несколько преимуществ этой методики, например, выше анальгетический уровень с удовольствием пациента, а также незначительные побочные эффекты. Сегодня, до сих пор нет единого мнения относительно того, какой лучший путь или препарат применяется, поскольку клиническая эффективность / безопасность зависит от сложного понимания фармакокинетического профиля лекарств при различных путях введения. Кроме того, необходимы фармакоэкономические исследования для оценки экономической эффективности этих подходов.

Summary

POST-OPERATIVE PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA

Pochynok O.O., Kuchynska I.A., Dziuba D.O.

Key words: patient-controlled analgesia, opioids, morphine, acute pain, analgesics.

Background. Unsatisfactory cases of pain management resulted in poor treatment outcomes have been reported in the last quarter of XX century and unfortunately the number of the cases is not decreasing nowadays. Moderate or severe pain are critical causes of complications, increase in morbidity and mortality in the postoperative period after surgical procedures. Patient-controlled analgesia (PCA) is an effective strategy for postoperative pain management as it may provide suitable analgesic dose just after system activation thus reducing periods of pain and an increasing patients' satisfaction. The purpose of this study is to elucidate the optimal and modern method of postoperative pain-controlled pain managements. Materials and methods. The study material was selected by keyword searching throughout databases Google, PubMed, journal "An-aesthesia and Analgesia". Keywords entered into the database search boxes were as following: "patient- controlled analgesia", "postoperative anesthesia", "postoperative anesthesia". The study provides the latest approaches, benefits and shortcomings in post-operative pain management. Conclusions. Patient-controlled analgesia is a promising mode to control acute pain. A few advantages of this technique can be distinguished, for example, a higher analgesic level with a patient's satisfactions. Today, there is still no single opinion on which way or medicine is the best to be used in clinical practice because clinical efficiency / safety depends on a complex understanding of the pharmacokinetic profile of medicines for various routes of administration. In addition, pharmacoeconomic research is needed to assess the economic efficiency of these approaches.