

# Zdravljenje in vodenje akutne pooperativne bolečine

## Acute postoperative pain management

Nataša Faganeli

**Povzetek:** Akutna pooperativna bolečina (APB) je pričakovan, neizogiben simptom, ki je posledica fiziološke reakcije na poškodbo zaradi kirurškega posega. Neučinkovito zdravljenje APB prispeva k povečani morbiditeti in mortaliteti operiranega bolnika, ne nazadnje pa je spomo tudi z etičnega vidika. Raziskave dokazujejo, da v večini primerov zdravljenje APB ni optimalno ter da se učinkovitost posameznega analgetika pri različnih operativnih posegih razlikuje. Zato je izrednega pomena, da zdravljenje APB izbiramo in prilagajamo izključno glede na vrsto operativnega posega. Bolnika moramo že pred operativnim posegom seznanimi z načinom ocenjevanja bolečine ter se dogovoriti o možnostih zdravljenja APB.

**Ključne besede:** akutna pooperativna bolečina; zdravljenje; analgetiki

**Abstract:** Acute postoperative pain is an expected and typical symptom, resulting from surgical incision and tissue damage. Inadequate postoperative treatment of pain may increase the morbidity and mortality of the patients as well as decrease of quality of life postoperatively what is unacceptable from ethical point of view. There is growing evidence that the efficacy of analgesic agents differs among surgical procedures. Evidence also shows that current postoperative pain management is not optimal. Therefore, postoperative pain management protocols should be procedure-specific. Patient preparation should include pain assessment and pain management.

**Key Words:** acute postoperative pain, pain management, analgesic agents

### 1 Uvod

Akutna pooperativna bolečina (APB) je kompleksna fiziološka reakcija na poškodbo kot posledice kirurškega posega. Čeprav gre za pričakovan, neizogiben simptom, pa je APB za bolnika vsepričujoča, neznosna in nevzdržna, zaradi nje postane bolnik ranljiv. Med laiki, žal pa tudi med zdravstvenimi delavci, je še vedno zakoreninjeno prepričanje, da je prisotnost bolečine po operativnem posegu nekaj »normalnega«. S številnimi dokazi je podprto dejstvo, da je neučinkovito obvladovanje bolečine za bolnika škodljivo in prispeva k značilnemu povečanju tveganja za pojav zgodnjih pooperativnih zapletov. Zato je pooperativno bolečino nujno potrebno zdraviti, kar pomeni odpraviti v celoti. Žal kljub napredku v razumevanju fiziologije akutne bolečine, uporabi najnovejših načinov aplikacije analgetikov ter uvažanja minimalno-invazivnih operativnih tehnik, ostaja obvladovanje in preprečevanje bolečine po operativnem posegu velik izziv. Raziskave potrjujejo, da učinkovitost zdravljenja APB nikakor ni zadovoljiva, pri čemer izstopa problematika nezadostnega obvladovanja APB pri otrocih (1,2).

### 2 Patofiziologija pooperativne bolečine

APB je posledica poškodbe različnih tkiv na mestu incizije, kar najpogosteje vključuje kožo, mišice, kosti, tetive in ligamente ter visceralne organe. APB je prvenstveno nociceptivna bolečina, ki pa jo

spremljajo tudi mehanizmi vnetne, visceralne in neuropatske bolečine. Značilnost APB je, da je zaradi senzitivizacije tako perifernih kot centralnih živčnih struktur jakost in trajanje bolečine izrazito ojačana, pri čemer se čedalje bolj izkazuje dejstvo, da je njen mehanizem v kontrastu z ostalimi tipi poškodb (3,4).

APB ima predvidljiv potek in naj bi izzvenela v nekaj dneh po operativnem posegu (do 7 dni). Nezdravljena ali nezadostno obvladovana APB je povezana z številnimi kliničnimi in psihološkimi spremembami, ki lahko povečajo stopnjo morbiditete in mortalitete, ne nazadnje tudi s povečanimi celokupnimi stroški zdravljenja.

*Zgodnji negativni učinki APB:*

- Trpljenje bolnika (strah, jeza, sovražnost proti osebju)
- Kardiovaskularni zapleti (hipertenzija, tahikardija)
- Oslabljen peristaltika (paralitični ileus)
- Respiratorni zapleti (atelektaza, pljučnica)
- Tromboembolični zapleti (zaradi zmanjšane mobilnosti)
- Podaljšano celjenje operativne rane
- Motnje spanja

*Pozni negativni učinki APB:*

- Razvoj kroničnega bolečinskega sindroma
- Spremembe v vedenjskih vzorcih (zlasti pri otrocih) vse do 1 leta po posegu

V primeru, da je bolečina prisotna še po več kot 3 mesecih po operativnem posegu, jo obravnavamo kot kronično bolečino. Raziskave so pokazale, da k razvoju kronične pooperativne bolečine prispevajo številni dejavniki, kot so predhodne negativne izkušnje, depresija in strah v preoperativnem obdobju, neprimerna kirurška tehnika, intraoperativne poškodbe živcev, vrsta anestezije, podaljšana intraoperativna tkivna ishemija, postoperativna hiperalgezija, interindividualna variabilnost, psihosocialni dejavniki (5).

## 2 Zdravljenje pooperativne bolečine

Cilj zdravljenja APB je zagotavljanje hitrega okrevanja in hitrega odpusta iz bolnišnice, izboljšanje kvalitete življenja ter zmanjšanja morbiditete bolnika.

Učinkovito zdravljenje APB obsega različne aktivnosti in tehnike v celotnem perioperativnem obdobju:

1. pred operativnim posegom: seznanitev in izobraževanje bolnika z načini zdravljenja APB, zmanjševanje strahu pred posegom (premedikacija), zdravljenje obstoječe bolečine, uskladitev kronične terapije z rutinsko uporabljenimi zdravili med in takoj po operativnem posegu;
2. med operativnim posegom: različne tehnike anestezije, regionalne tehnike analgezije, periferne blokade živcev, lokalne infiltracije operativne rane;
3. po operativnem posegu: redna ocena bolečine in prilagajanje analgezije glede na stopnjo bolečine, multimodalna analgezija.

### 3.1 Ocena bolečine

Za učinkovito zdravljenje APB moramo bolečino najprej oceniti. Glede na to, da je bolečina vedno subjektivna, si za njeno objektivizacijo poslužujemo različnih tehnik. Jakost bolečine najpogosteje ocenjujemo s pomočjo vizualno analogne lestvice – VAL in numerične analgetične lestvice - NAL (ocena bolečine od 0–10) ter s pomočjo raznih verbalnih lestvic. Različni vprašalniki, kot na primer McGillov, pa omogočajo večdimeziionalen opis bolečine: senzorni, čustveni in spoznavno-vrednotenjski.

Zavedati se moramo, da bolnik v zgodnjem pooperativnem obdobju ni še zmožen komunicirati na enak način kot v poznejšem obdobju, zato moramo k oceni pristopiti v skladu s trenutnim stanjem bolnika. Izrednega pomena je tudi ustrezna priprava bolnika pred posegom, da razume, kakšen je namen ocenjevanja bolečine. Prav tako morajo biti tudi vsi zdravstveni delavci, ki v zdravljenju bolečine sodelujejo, ustrezno izobraženi v ocenjevanju bolečine. Pri tem mora biti posebna pozornost usmerjena v ocenjevanje bolečine pri posameznih skupinah bolnikov, kot so otroci različnih starostnih skupin, starostniki, bolniki z oteženo ali nezmožnostjo komunikacije (npr. dementni bolniki).

### 3.2 Farmakoterapija pooperativne bolečine

Za farmakološko zdravljenje APB bolečine uporabljamo za razliko od zdravljenja kronične bolečine ožji spekter zdravil, ki jih v večini primerov

apliciramo z invazivnejšimi tehnikami, zlasti v intraoperativnem in zgodnjem pooperativnem obdobju:

- analgetiki
  - opiodi
  - nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAR)
  - analgetiki-antipiretiki
- lokalni anestetiki
- drugo

Pri izbiri posameznega ali kombinacije zdravil se odločamo glede na vrsto bolečine in njeno jakost. Za učinkovito analgezijo moramo dobro poznati farmakodinamski in farmakokinetični profil izbrane učinkovine ter lastnosti izbrane farmacevtske oblike v smislu načina aplikacije, nastopa in trajanja učinka. Izbor nato prilagajamo izključno glede na vrsto operativnega posega ter tip anestezije in operativne tehnike, saj pogojujejo jakost APB, njeno dinamiko ter možne pričakovane zgodnje pooperativne zaplete, ki jih izbrani način zdravljenja bolečine lahko sproži ali izrazito poslabša.

#### 3.2.1 Opioidi

Glede na afiniteto za različne tipe in podtipe opioidnih receptorjev delimo opioide na:

- čisti agonisti: morfin, fentanil, piritramid, oksikodon, hidromorfon, hidrokodon,
- meperidin, metadon, kodein
- mešani agonisti-antagonisti: pentazocin, buprenorfin (parcialni agonist)
- antagonisti: nalokson, naltrekson
- ostali: tramadol, tapentadol ( $\mu$  agonist, mehanizem delovanja vključuje tudi učinek na monoamine).

Za zdravljenje APB so najbolj primerni čisti agonisti, ker nimajo učinka *zgornje meje*, medtem ko ga mešani agonisti-antagonisti imajo. Čistih agonistov ne kombiniramo z mešanimi agonisti, ker se s tem protibolečinski učinek zmanjšuje, večja pa je pogostnost stranskih učinkov, zlasti sedacije. Prav tako ne smemo uporabljati mešanih agonistov pri starostnikih, ker pogosto povzročajo delirantno stanje. Zavedati se moramo, da pri pravilni in kontinuirani titraciji opioida glede na stopnjo bolečine lahko zagotovimo varno in učinkovito zdravljenje z opiodi. Glede na fiziološki mehanizem prenosa in zaznavanja bolečine ter lastnosti opioidnih receptorjev izhajajo, da sama prisotnost bolečine antagonizira neželeni učinek opioidov na depresijo dihanja (6,7).

Opioide uporabljamo za zdravljenje APB po operativnih posegih, ki povzročajo srednje močno do močno bolečino. Najbolj boleči so torakotomija, sternotomija, vstavev umetnega kolena ter operacije v zgornjem delu trebušne votline. Opioide lahko apliciramo s pomočjo različnih tehnik: sistemsko, subarahnoidalno in epiduralno. V prvih 24-48 urah po posegu se izogibamo peroralni aplikaciji. Glede na pričakovano dinamiko bolečine se odločamo za neprekinjeno ali prekinjajoče dovajanje opioidov. Za klasično intravensko aplikacijo v Sloveniji najpogosteje uporabljamo piritramid, medtem ko za subarahnoidalno in epiduralno analgezijo pa fentanil in morfin. Pri invazivnih metodah praviloma kombiniramo opioide z lokalnimi anestetiki. Pričnemo z rutinskim odmerkom, ki ga nato prilagajamo bolnikovi stopnji bolečine. Izogibamo se kontinuirani intravenski aplikaciji, ker je povezana z večjim tveganjem za razvoj respiratorne depresije. Raje izberemo intermitentno aplikacijo (kratkotrajne intravenske infuzije, intravenski bolusi), po možnosti kontrolirane s strani bolnika (PCA). Prav tako se izogibamo

transdermalnim oblikam zaradi nezmožnosti titracije in hitre prilagoditve odmerkov. Skladno z zmanjševanjem bolečine preidemo iz močnih opioidov na šibke, v Sloveniji je to najpogostejše tramadol. Pri uporabi tramadola ne smemo pozabiti, da ima zgornjo mejo odmerjanja. V tem letu je na slovenskem tržišču na razpolago tudi sorodna učinkovina tapentadol, za katero pa še ni zadostnih izkušenj pri uporabi za zdravljenje APB. Prehod iz parenteralne na peroralno aplikacijo je potrebno narediti takoj, ko bolnikovo stanje to omogoča. Vsaj v prvih 48 urah se izogibamo uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem.

### 3.2.2 Nestteroidna protivnetna in antirevmatična zdravila (NSAR)

NSAR so uporabljajo za zdravljenje APB pri operativnih posegih, ki povzročajo blago bolečino ter v kombinaciji pri posegih, ki povzročajo srednje močno bolečino. Za razliko od čistih opioidov imajo NSAR učinek zgornje meje, kar pomeni, da z večanjem odmerka ne dosežemo večji analgetični učinek, temveč le povečujemo pogostnost neželenih učinkov. Prav tako moramo biti pozorni, da ne uporabljamo dva ali več različnih NSAR (vključno s koksibili) istočasno v polnih odmerkih, ker se s tem seštevajo neželeni učinki. V primeru, da kombinacijo vseeno uporabimo, moramo prilagoditi odmerke tako, kot če bi bolnik prejemal le en sam NSAR. Pri uporabi NSAR za zdravljenje APB moramo upoštevati, da enak odmerek NSAR, apliciran intravensko ali rektalno, ni nič bolj učinkovit in nima nič manj neželenih učinkov kot enak peroralni odmerek (11). Razlika je le v hitrosti nastopa učinka.

V literaturi lahko zasledimo številne objave glede analgetične učinkovitosti posameznega NSAR, vendar je objektivnost omenjenih raziskav vprašljiva, saj se učinkovitost praviloma primerja s placebom, vključeni pa so zelo različni bolniki z različnim bolečinskim pragom in različnimi operativnimi posegi. Kljub temu večina podatkov iz literature in klinične prakse potrjuje, da sta v skupini po jakosti najmočnejša diklofenak in ketorolak. Diklofenak je najpogostejše uporabljen NSAR pri zdravljenju APB, njegova učinkovitost je potrjena pri zdravljenju APB po ortopedskih, ginekoloških in oralnih kirurških posegih (8-10). Pri posegih, kjer je tveganje za zgodnje pooperativne krvavitve veliko, je smiselno vpeljati neselektivne NSAR šele po 24 urah po posegu. S pazljivim izborom in monitoriranjem neselektivnih NSAR je incidenca ledvične okvare nizka (10). Kombinacija neselektivnih NSAR z opioidi zmanjšuje porabo opioidov ter incidenco z njimi povezanih neželenih učinkov, kot so slabost, bruhanje in sedacija (11). V zadnjem času se je uporaba ketorolaka razširila predvsem na področje lokalne infiltracije operativne rane pri velikih operativnih posegih, praviloma v kombinaciji z lokalnim anestetikom (12). Etorikoksib se je sicer v visokih odmerkih izkazal kot primerljiv z diklofenakom glede analgetične učinkovitosti, vendar pa se čedalje bolj izpostavlja vprašanje varnosti zaradi njegovega protrombogenega delovanja (13,14).

Metamizol je zelo učinkovit analgetik. Odmerek 2,5g intravensko naj bi bil primerljiv z 100mg intravenskim odmerkom tramadola (15). Po drugi strani pa še vedno obstajajo zelo deljena mnenja o njegovi varnosti. Večina razvitih držav je prepovedala uporabo metamizola že na začetku 70-ih let prejšnjega stoletja (v ZDA ni bila uporaba nikoli dovoljena) zaradi hudih krvnih diskrazij. Metamizol je povezan tudi z resnimi neželenimi učinki, ki so posledica imunskih reakcij, kot so npr. anafilaktoidne reakcije, Reyev sindrom, astma, hepatitis, alveolitis, pneumonitis in to 3-5krat bolj pogosto kot pojav agranulocitoze (16,17).

### 3.2.3 Analgetiki-antipiretiki

Paracetamol se uporablja za zdravljenje APB pri manjših operativnih posegih, je pa tudi zelo primeren za multimodalno analgezijo po velikih posegih. Paracetamol se izredno uspešno kombinira tako z NSAR kot opioidi zaradi sinergističnega delovanja, kar omogoča učinkovito analgezijo z nižjimi odmerki. Iz tega razloga je paracetamol vključen v zdravljenje vseh treh stopenj bolečine. Njegova glavna prednost pred NSAR je predvsem odsotnost vpliva na stopnjo krvavitve, kar je v zgodnjem pooperativnem obdobju bistvenega pomena. Pri zdravljenju APB uporabljamo praviloma 1000 mg odmerke, ki jih po večjih posegih apliciramo intravensko. Pri zgodnjem prehodu na peroralno aplikacijo lahko pride do zelo velikih nihanj plazemskih koncentracij, ki so lahko celo subterapevtske (11). Uporaba paracetamola sicer zmanjšuje porabo opioidov, ne pa tudi incidence neželenih učinkov opioidov (18).

### 3.2.4 Lokalni anestetiki

Lokalne anestetike uporabljamo predvsem za področno analgezijo, kot so epiduralna analgezija, spinalna analgezija, periferna blokada živca, lokalna infiltracija živca, infiltracija operativne rane itd. Od kratko-delujočih lokalnih anestetikov se največ uporablja lidokain, od dolgo-delujočih pa ropivakain, bupivakain in levo-bupivakain. Kardiotoksičnost ter toksičnost na CŽS je pri ropivakainu in levo-bupivakainu manjša kot pri bupivakainu. Ni pa zadostnih dokazov o kliničnih razlikah v kvaliteti analgezije in motorične blokade med njimi. Kljub temu pa posamezne objave primerov nezgodnih preodmerjanj z ropivakainom in bupivakainom kažejo, da je oživljanje bolj uspešno pri ropivakainu (11).

Raziskave so pokazale, da je kombinacija lokalnega anestetika z opioidom za epiduralno analgezijo značilno bolj učinkovita kot uporaba samo lokalnega anestetika.

### 3.2.5 Druga zdravila

Pri zdravljenju APB se lahko poslužujemo tudi drugih zdravil, vendar nikoli kot terapije izbora, marveč le v kombinaciji z enim ali več zgoraj naštetimi analgetiki.

Adrenalin se uspešno uporablja v kombinaciji z lokalnimi anestetiki pri infiltraciji operativne rane ter torakalni epiduralni analgeziji. Pri epiduralni analgeziji se je pokazala kot učinkovita in varna tudi kombinacija opioidov s ketaminom ter z neostigminom. Intratekalni midazolam v kombinaciji z lokalnim anestetikom podaljšuje čas za prvi pooperativni odmerek analgetika ter zmanjšuje incidenco pooperativne slabosti in bruhanja (11).

## 3.3 Pooperativna bolečina pri otrocih

Največji perioperativni problem v otroški kirurgiji je strah otroka pred operativnim posegom, tesnoba zaradi ločitve od staršev in bolečina zaradi različnih rutinskih invazivnih tehnik pred posegom, praviloma venepunkcijo. Zato je izrednega pomena ustrezna premedikacija otroka, npr. z peroralnim midazolamom (19). Aplikacija topikalnega lokalnega anestetika (npr. EMLA® krema) značilno zmanjša bolečino na vbodnem mestu (20). Pri otrocih uporabljamo za zdravljenje APB multimodalno analgezijo, pri čemer uporabljamo čiste opioide, NSAR (koksibi se odsvetujejo) in paracetamol, lokalne anestetike ter ketamin in klonidin. Odmerkov ne prilagajamo samo glede na telesno maso otroka, temveč moramo upoštevati tudi starostno skupino. Pri otrocih, mlajših od 6 let, ne moramo uporabljati klasične ocene bolečine z VAL lestvico, prav tako ne

moremo uporabljati načinov analgezije, ki jih bolnik kontrolira sam (PCA, PCEA). Poleg klasične sistemske analgezije (parenteralna, peroralna) lahko uspešno uporabljamo tudi različne regionalne tehnike kot so periferne blokade živcev, spinalna in epiduralna analgezija ter infiltracija operativne rane.

## 3.4 Bolniki s posebnimi problemi pri zdravljenju APB

V to skupino vključujemo bolnike, pri katerih je zdravljenje APB oteženo zaradi predhodne uporabe opioidov (nezakonite ali pa kot predpisano zdravljenje). V teh primerih se lahko srečujemo z:

- toleranco ali z opioidi inducirano hiperalgezijo
- pseudo-odvisnostjo

Pri teh bolnikih so zato praviloma potrebni višji odmerki opioidov (2-3x osnovni odmerek pred posegom). Za zdravljenje APB je najprimernejša regionalna analgezija. V primeru odvisnosti moramo zagotoviti njihove redne dnevne odmerke, sicer lahko izzovemo abstinenčni sindrom. Izgibati se moramo parcialnih opioidnih agonistov ter čim hitreje preiti na peroralne oblike.

## 3.5 Enodnevna operativna obravnava - dnevna bolnišnica

Učinkovito zdravljenje APB je eden izmed pogojev, da lahko bolnika v primeru dnevne bolnišnice odpustimo v domače okolje brez zamika, to je na sam dan operativnega posega. V teh primerih je zelo primerna uporaba regionalne analgezije (epiduralna analgezija) ter lokalne analgezije, predvsem perifernih blokov živcev. Ob odpustu se moramo izogibati dolgodelujočim oblik močnih opioidov (peroralne oblike, transdermalne oblike). Primernejše so kombinacije paracetamola in NSAR s šibkimi opioidi (tramadol). Kratkodelujoči močni opioidi so primerni le v primeru odrešilnega odmerka.

## 4 Zaključek

Bolečino je potrebno zdraviti. Čeprav ni vedno možno ali celo ni priporočljivo odpraviti bolečino v celoti, ostaja etična odgovornost vseh zdravstvenih delavcev, da bolečino maksimalno ublažimo oziroma omogočimo, da postane za bolnika znosna. Zavedati se moramo, da neučinkovito olajšanje bolečina pušča posledice, ki zdaleč presegajo trpljenje bolnika v omejenem času trajanja akutne bolečine. Posledice vključujejo upočasnjeno celjenje, spremembe v imunskem sistemu, spremenjen stresni odgovor, vse do trajnih sprememb v perifernem in centralnem živčevju, ki se kažejo kot kronični bolečinski sindromi.

## 5 Literatura

1. Benhamou D et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain* 2008; 136(1-2):134-41
2. Fortier MA, MacLaren JE, Martin SR, Perret-Karimi D, Kain ZN. Pain after ambulatory surgery: where's the medication? *Pediatrics* 2009;124(4):e588-95.
3. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. AUKelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. *Soc Anesth*. 2001;48(10):1000.
4. Pogatzki-Zahn EM, Englbrecht JS, Schug SA. Acute pain management in patients with fibromyalgia and other diffuse chronic pain syndromes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Oct;22(5):627-33.
5. Wu C L, Raja S N .Treatment of acute postoperative pain . *Lancet* 2011;377:2215 – 2225.
6. Lierz P, Punsmann S : Opioids In Pain Therapy . The Internet Journal of Anesthesiology. 2000; Volume 1 Number 1
7. Fine PG, Poretnoy RK. A Clinical Guide to opioide Analgesia. Division of McGraw-Hill Healthcare Information, Minneapolis, 2004
8. Derry P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004768
9. Standing JF, Savage I, Pritchard D, Waddington M. Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005538.
10. Lee A, Cooper MG, Craig JC et al (2007). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002765.
11. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne. Conway SL, Matthews ML, Pesaturo KA. The Role of Parenteral NSAIDs in Postoperative Pain Control .*US Pharm*. 2010;35(5).
12. Wylde et al. The effect of local anaesthetic wound infiltration on chronic pain after lower limb joint replacement: A protocol for a double-blind randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:53
13. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD008659
14. FDA Arthritis Drug Advisory Committee Meeting, ARCOXIA (Etoricoxib 30 and 60 mg For Symptomatic Treatment of Osteoarthritis. Briefing Document (Background Package) April 12,2007.
15. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003227.
16. Maluf et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. *Haematologica*, 2009, Vol 94, Issue 9, 1220-1226
17. Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *The Lancet*, 2003, Volume 361, Issue 9361: 968 - 969
18. Tzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS, Francia MBD, Farhat T, Schumann R. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007126.
19. Cox RG, Nemish U, Ewen A, Crowe MJ. Evidence-based clinical update: does premedication with oral midazolam lead to improved behavioural outcomes in children? *Can J Anaesth*. 2006 Dec;53(12):1213-9.
20. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and Amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004236.