

Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде

М. С. Данилов^{1,2*}, И. С. Симутис^{1,2}, Д. С. Салыгина¹, Е. Г. Половцев¹,
А. А. Сыроватский¹, В. А. Ратников^{1,3}, А. А. Богатилов¹, А. Е. Карелов²

¹ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова
Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина»
медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Для цитирования: М. С. Данилов, И. С. Симутис, Д. С. Салыгина, Е. Г. Половцев, А. А. Сыроватский, В. А. Ратников, А. А. Богатилов, А. Е. Карелов. Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 24–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-24-30> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Марк Самуилович Данилов, markdani@yandex.ru

Резюме

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности превентивного применения ибупрофена и кетопрофена при плановых операциях в условиях общей анестезии.

Материал и методы. Провели многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. 58 пациентов разделили на 2 группы. За 30 мин до начала операции и далее каждые 12 ч в отделении реанимации и интенсивной терапии в группе 1 ($n=32$) вводили в/в капельно ибупрофен 800 мг, а в группе 2 ($n=26$) — кетопрофен 100 мг. Эффективность и безопасность оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), по потребности в опиоидных анальгетиках, лабораторным критериям (кортизол, цистатин С, ОАК, коагулограмма, ТЭГ) и инструментальными методами (альгезиметрия — qNOX).

Результаты. Значения ВАШ в первые часы послеоперационного периода в группе 1 были ниже, чем в группе 2 на 32,4%, $p=0,003$. К концу 1-х сут на фоне применения промедола эта разница нивелировалась. Выявили корреляцию qNOX в конце операции и оценки по ВАШ после пробуждения пациента ($p=0,0007$). Концентрация кортизола в плазме в группах 1 и 2 значимо не различалась, $p=0,105$. Средний расход промедола за сутки в группах 1 и 2 составил $42\pm 17,5$ мг/сут и $50\pm 19,7$ мг/сут, соответственно, $p=0,022$. Концентрация цистатина С утром следующего после операции дня в группе ибупрофена составила $0,95\pm 0,29$ мг/л, а в группе кетопрофена — $1,19\pm 0,43$ мг/л, $p=0,027$. В период от окончания операции до утра следующего после операции дня в группе 1 признак дисфункции почек наблюдали у 4 пациентов из 32 (12, 5%), а в группе 2 — у 10 из 26 (38,5%), значение $\chi^2=0,031$. В обеих группах не обнаружили влияния НПВС на гемостаз.

Заключение. В послеоперационном периоде ибупрофен обладал более выраженным анальгетическим эффектом, чем кетопрофен, тогда как во время операции препараты показали сходную эффективность. Наблюдали значимое уменьшение потребности в дополнительных болюсах опиоидных анальгетиков в группе пациентов, получавших ибупрофен. Оба препарата показали отсутствие клинически существенного влияния на гемостаз и гемопоэз. Вместе с тем, в группе ибупрофена реже проявлялся признак почечной дисфункции, что свидетельствует о меньшей нефротоксичности этого препарата.

Ключевые слова: упреждающая анальгезия; обезболивание; нестероидные противовоспалительные препараты; НПВС; ибупрофен; кетопрофен; периоперационный период; аппаратный мониторинг седации; ОРИТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preemptive Analgesia with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Perioperative Period

Mark S. Danilov^{1,2*}, Ionas S. Simutis^{1,2}, Daria S. Salygina¹,
Evgeny G. Polovtsev¹, Alexey A. Syrovatsky¹, Vyacheslav A. Ratnikov^{1,3},
Alexander A. Bogatikov¹, Alexey E. Karelov²

¹ Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
4 Ave. Culture, 194291 Saint Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia
41 Kirochnaya Str., 191015 Str. Petersburg, Russia

Summary

Objective. A comparative assessment of the efficacy and safety of the preemptive use of ibuprofen and ketoprofen in patients undergoing elective surgery under general anesthesia.

Material and methods. A multicenter randomized prospective study included 58 patients grouped into 2 arms. Ibuprofen 800 mg in Group 1 ($N=32$), and ketoprofen 100 mg in Group 2 ($N=26$) were administered intravenously 30 minutes prior to surgical procedure, and afterwards every 12 hours during patient's stay in the intensive care unit. Efficacy and safety were assessed using a visual analog scale (VAS), patient's need in opioid analgesics, laboratory parameters (serum levels of cortisol, cystatin C, CBC, coagulogram, TEG) and instrumental methods (algesimetry — qNOX).

Results. VAS values were 32.4% lower in Group 1 vs Group 2 in the immediate postoperative period, $P=0.003$. By the end of Day 1 this difference was no longer visible following the use of promedol. There was a correlation between qNOX values at the end of surgery and VAS values at patient's waking up from anesthesia ($P=0.0007$). Cortisol plasma concentrations in groups 1 and 2 did not differ significantly, $P=0.105$. The average daily promedol consumption in Groups 1 and 2 was 42 ± 17.5 mg/day and 50 ± 19.7 mg/day, respectively, $P=0.022$. Cystatin C concentrations in the first morning after surgery was 0.95 ± 0.29 mg/l in the ibuprofen group, and 1.19 ± 0.43 mg/l — in the ketoprofen group, $P=0.027$. Signs of renal dysfunction were documented in 4 out of 32 patients (12, 5%) from Group 1, and in 10 of 26 (38.5%) patients from Group 2 since the end of surgery and up to the first postop morning, the Chi-squared value was 0.031. Hemostasis was not affected by NSAIDs use in both groups.

Conclusion. Ibuprofen provided more powerful analgesia, than ketoprofen in the postoperative period, while during surgical procedure both drugs showed similar analgesic efficacy. Patients on ibuprofen required significantly fewer additional boluses of opioid analgesics. Both drugs showed no clinically significant effect on hemostasis and hematopoiesis. More rare occurrence of renal dysfunction in Group 1 patients is indicative of lower nephrotoxicity of ibuprofen.

Keywords: *preemptive analgesia; anesthesia; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; ibuprofen; ketoprofen; perioperative period; automated monitoring of sedation; ICU*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Оперативное вмешательство — источник более или менее стойкого болевого синдрома, и одной из главных задач анестезиолога-реаниматолога является его контроль. Так, по разным данным, вне зависимости от операции более 80% пациентов страдают от послеоперационной боли, при этом менее 50% считают обезболивание адекватным [1–6]. Это актуальная проблема, поскольку боль значительно влияет на качество жизни и повседневную активность пациентов, на психосоциальную сферу жизни [6–11] и повышает потребность в медицинской помощи [12], в том числе в рамках ОМС [13].

Важно заметить, что несмотря на сходство причин боли, каждым пациентом она воспринимается индивидуально и, следовательно, требует персонализированного подхода [14]. Для персонализации обезболивания можно использовать альгезиметрию, например, метод CONOX (контролируемый показатель — qNOX). Вместе с тем, метод применим интраоперационно в условиях общей анестезии, а как такая персонализация повлияет на обезболивание в послеоперационном периоде, остается не вполне ясным.

В основе качественного обезболивания лежит концепция мультимодальной анальгезии, включающей применение нестероидных

противовоспалительных средств (НПВС), опиоидов, местных анестетиков и, в ряде случаев, адъювантов, например, габапентина [15]. Важную роль в этой концепции играет превентивное назначение обезболивающих препаратов, в первую очередь НПВС, в предоперационном периоде [16–19], вместе с тем считается, что для качественного обезболивания необходимо интенсивное использование анальгетиков, в том числе, в ближайшем послеоперационном периоде [20]. Показано, что подобный подход может снижать интенсивность боли после операции и уменьшает потребность в дополнительной анальгезии опиоидными препаратами [12, 21–26]. С другой стороны, сохраняется вопрос о безопасности НПВС, как компонента обезболивания. Так, известно, что у них есть ограничения применения в связи с профилем безопасности: возможным почечным повреждением, нарушением гемостаза и т. д. [27–29]. Вместе с тем, мета-анализ Cochrane 2021 г. [21] свидетельствует о неоднозначности результатов периоперационного использования НПВС и необходимости дальнейших исследований. Наконец, существенным моментом является малое количество публикаций, касающихся упреждающей анальгезии внутривенной формой ибупрофена.

Таблица 1. Критерии отбора пациентов для исследования.

Критерии включения	1. Подписанная форма информированного согласия 2. Мужчины и женщины в возрасте не менее 18 лет 3. Плановая торакальная/урологическая операция
Критерии не включения	1. Гиперчувствительность к НПВС 2. Бронхиальная астма 3. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ 4. Печеночная недостаточность 10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью 5. Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <50 мл/мин) 6. Декомпенсированная сердечная недостаточность 7. Цереброваскулярное или иное кровотечение (в том числе внутричерепное кровоизлияние) 8. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция) 9. Беременность, период грудного вскармливания 10. Детский возраст до 18 лет
Критерии пострандомизационного исключения	1. Отзыв информированного согласия 2. Отказ от дальнейшего наблюдения согласно протоколу исследования

Таблица 2. Характеристика пациентов.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	ибупрофен	кетопрофен	
n	32	26	
Мужской пол, %	66,7	62,5	0,73
Возраст, лет [min; max]	57 [38; 70]	61 [40; 73]	0,89
ХСН (NYHA), медиана [min; max]	3 [1; 5]	3 [1; 5]	0,89
Аритмии, %	32,4	20,0	0,82
Сахарный диабет 2 типа, %	44,4	42,7	0,70
ХОБЛ, %	14,8	20,0	0,87
Индекс массы тела более 30,0, %	44,4	40,0	0,74

Полагаем, что представленная работа способствует развитию упреждающей анальгезии как основы мультимодального обезболивания в периоперационном периоде.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности превентивного применения ибупрофена и кетопрофена при плановых операциях в условиях общей анестезии.

Материал и методы

Многоцентровое рандомизированное проспективное исследование провели на базе Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в 2023 г после одобрения локальным этическим комитетом (Протокол № 4 заседания ЛЭК ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова от 27.03.2023).

Отбор пациентов для участия в исследовании происходил в соответствии с критериями, представленными в табл. 1. Предварительного расчета размера выборки и «ослепления» участников исследования не производили, рандомизацию проводили методом конвертов.

Всего обследовали 58 пациентов, которым выполнялись операции по поводу заболеваний органов грудной клетки (торакоскопические) и органов мочевыводящей системы, средний возраст — 59,6±17,6 лет (табл. 2, 3).

Пациентов разделили на 2 группы. В группе 1 (n=32) пациентам за 30 мин до начала операции и далее каждые 12 ч в отделении реанимации и интенсивной

Таблица 3. Характеристика вида выполненных операций.

Вид операции	Группы, n (%)	
	ибупрофен	кетопрофен
Верхняя лобэктомия	7 (21,9)	8 (30,8)
Средняя лобэктомия	3 (9,4)	1 (3,8)
Нижняя лобэктомия	6 (18,8)	2 (7,7)
Тимэктомия	3 (9,4)	2 (7,7)
Резекция булл, плеврэктомия	8 (25,0)	11 (42,3)
Резекция почки	5 (15,6)	2 (7,7)
Итого	32 (100)	26 (100)

терапии (ОРИТ) вводили ибупрофен 800 мг в/в капельно. Пациентам группы 2 (n=26) в аналогичное время вводили кетопрофен 100 мг в/в капельно.

Изучаемые группы были сопоставимы по характеристикам пациентов (табл. 2). Трех пациентов, которых предполагали включить в группу 2, исключили в соответствии с критериями исключения (табл. 1), в результате, несмотря на рандомизацию, размеры групп различались.

Длительность операций составляла в среднем 194,3±37,6 мин. Средние дозы использованных препаратов: индукция анестезии — пропофол 1,9±0,6 мг/кг, фентанил 151,1±50,6 мкг; поддержание анестезии — севофлуран 1–3 об%, фентанил 2–3 мкг/кг/ч, рокурония бромид — 101,2±33,7 мг.

Пациентам проводили однотипную анестезию: индукцию анестезии — пропофолом и фентанилом, для поддержания анестезии использовали севофлуран и микроструйное введение фентанила, в зависимости от травматичности этапа операции. Релаксацию поддерживали рокурония бромидом с использованием TOF-мониторинга.

Во время операции использовали Гарвардский стандарт мониторинга. Кроме того, для оценки ноцицептивного ответа по динамике показателя qNOX использовали прибор для оценки степени обезбоживания и глубины угнетения сознания во время общей анестезии — монитор CONOX Fresenius Kabi (Германия). Одновременный контроль индексов qCON и qNOX обеспечивает клиническую оценку глубины анестезии и измерение анальгетического компонента в качестве прогностического критерия реакции на различные стимулы, что позволяет снизить риски, связанные с анестезией, оптимизировать дозирование гипнотиков и анальгетиков. Последнее значение фиксировали в момент окончания операции. В остальном интенсивная терапия в послеоперационном периоде в группах не отличалась.

Послеоперационный период разделили на 8 этапов. Эффективность и безопасность анальгезии оценивали по ВАШ каждые 3 часа с момента поступления пациента в отделение реанимации, а также по потребности в опиоидных анальгетиках и лабораторным критериям (кортизол, цистатин С, ОАК с ретикулоцитами, ТЭГ). Опиоидные анальгетики (болюсы промедола (тримеперидин), «Московский эндокринный завод», Россия) назначали при оценке по ВАШ >4 на фоне проводимой плановой обезболивающей терапии.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Jampov (версия 2.3.18). Выбрали 95% доверительный интервал (ДИ) и двусторонний уровень значимости $p < 0,05$. Для проверки на нормальность выбрали критерий Шапиро–Уилка. Для сравнения полученных данных использовали t -критерий и коэффициент корреляции Пирсона, а также непараметрический критерий χ^2 без поправки на непрерывность. По всем описанным далее сравнениям, кроме оценки по ВАШ, при проверке на нормальность получили значение критерия Шапиро–Уилка $p > 0,05$, что свидетельствовало о нормальности распределения.

Результаты и обсуждение

На первом этапе оценивали влияние превентивного применения НПВС на качество обезбоживания в ходе операции. Отметили, что индукция анестезии обеспечивала достаточный уровень обезбоживания в обеих группах, но, вместе с тем, к моменту завершения анестезии показания альгезиметра возрастали. Так, индекс qNOX в группе ибупрофена в начале операции составлял $37,5 \pm 7,3$, а к концу операции — $61,8 \pm 8,4$, в группе кетопрофена — $40,6 \pm 4,8$ и $57,2 \pm 9,0$, со-

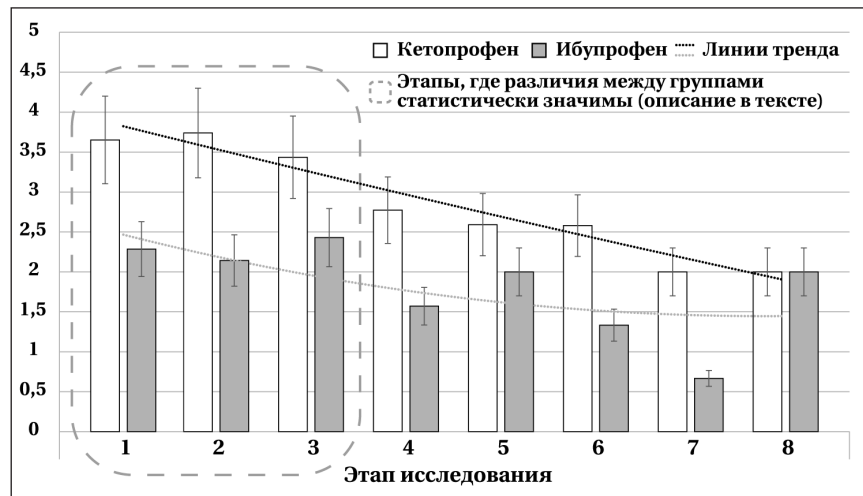


Рис. 1. Динамика показателей ВАШ на этапах послеоперационного периода.

Примечание. По оси абсцисс — 3-часовые этапы послеоперационного периода; по оси ординат — оценка по ВАШ (см), средняя и стандартное отклонение.

ответственно. Разница показателей между этапами внутри каждой группы была значима при $p < 0,05$, однако при сравнении групп статистически значимой разницы не выявили.

Можно полагать, что превентивное применение изучаемых НПВС оказывает сходное влияние на выраженность боли интраоперационно.

Сравнили также группы по интенсивности боли в послеоперационном периоде. В течение всего времени наблюдения в группе ибупрофена значения ВАШ были ниже, чем в группе кетопрофена.

На первом этапе послеоперационного периода показатель ВАШ в группе ибупрофена составил $2,93 \pm 1,53$ см, а в группе кетопрофена $4 \pm 2,30$ см, $p = 0,04$; на втором — $2,25 \pm 0,86$ см (ибупрофен) и $3,67 \pm 1,79$ см (кетопрофен), $p = 0,036$; на третьем — $2,31 \pm 1,08$ см и $3,38 \pm 1,86$ см, $p = 0,044$ (критерий χ^2), т. е. максимальную разницу наблюдали в первые часы, она составляла в среднем 32,4% (рис. 1). Спустя 9 ч послеоперационного периода статистически значимая разница по ВАШ между группами нивелировалась, при этом полностью различия исчезли только к концу первых суток после операции.

Для выявления связи между оценкой ВАШ после пробуждения пациента и значением qNOX в конце операции выполнили корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,43 ($p = 0,0007$), что свидетельствовало о соответствии восприятия боли пациентом в послеоперационном периоде ее инструментальной оценке интраоперационно (рис. 2).

Ибупрофен и кетопрофен обладали сходной интраоперационной анальгезией, однако при поступлении в ОРИТ пациенты из группы ибупрофена отмечали меньшую интенсивность болевого синдрома. Представляется маловероятным, что действие кетопрофена прекращается

в момент завершения анестезии, поэтому причиной различий оценки боли между группами, скорее всего, служила именно особенность восприятия пациентом болевого ощущения. Иными словами, вероятно, ибупрофен оказывает влияние не только на очаг боли, но и на ее осознанное восприятие в ЦНС.

При оценке динамики содержания кортизола в плазме значимой межгрупповой разницы не отметили: в группе 1 его концентрация в конце наблюдения составила $571,3 \pm 336,8$ нмоль/л, а в группе 2 — $402,2 \pm 265,0$ нмоль/л, $p=0,105$, при этом потребность в опиоидных анальгетиках возникала существенно реже в группе ибупрофена. Так, в этой группе потребность в болюсах промедола возникала у 10 из 32 пациентов (31%), а в группе кетопрофена — у 17 из 26 (65%). Средний расход препарата за сутки оценивали только среди тех пациентов, кто его получал. В группе 1 средняя суточная потребность в промедоле составила $42 \pm 17,5$ мг против $50 \pm 19,7$ мг в группе 2, различия статистически были значимы при $p=0,022$.

Полученные данные позволяют судить о том, что, хотя различия в самооценке боли пациентами и нивелировались к концу первых суток, это происходило за счет большей дозы опиоидных анальгетиков во 2-й группе.

При сравнительной оценке влияния препаратов на почки по содержанию мочевины, креатинина статистически значимых отличий между группами не выявили. Концентрация цистатина С сразу после операции составила $0,92 \pm 0,24$ мг/л в группе ибупрофена и $1,17 \pm 0,42$ мг/л в группе кетопрофена, однако различия между группами статистически не были значимы, $p=0,05$. При этом у 10 пациентов (31,3%) в группе 1 и у 5 (19,2%) в группе 2 значения данного показателя превышали верхнюю границу референсного интервала.

Концентрация цистатина С утром следующего после операции дня в группе ибупрофена составила $0,95 \pm 0,29$ мг/л, а в группе кетопрофена — $1,19 \pm 0,43$ мг/л, $p=0,027$. При этом в группе 1 наблюдали 14 случаев (43,8%) выхода за верхнюю границу референсных значений, а в группе 2 — 15 (57,8%).

Повышение содержания цистатина С от нормальных величин до уровня выше референсного является проявлением почечной дисфункции.

В период от окончания операции до утра следующего после операции дня признаков дис-

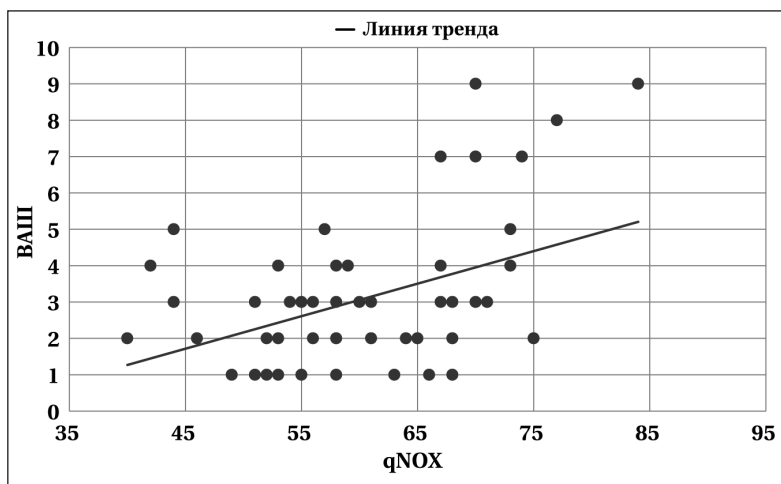


Рис. 2. Корреляция значений ВАШ после пробуждения пациента и qNOX в конце операции.

функции почек наблюдали в группе 1 у 4 пациентов из 32 (12,5%), а в группе 2 — у 10 из 26 (38,5%), значение χ^2 составило 0,031 что подтвердило межгрупповые различия при уровне значимости 5%.

Можно полагать, что повышение маркера почечной дисфункции сразу после операции свидетельствует о комбинированном повреждающем действии хирургического стресса и применяемого препарата. Вместе с тем, учитывая сравнимую структуру операций в группах, можно говорить и о том, что меньшая частота почечной дисфункции в группе ибупрофена свидетельствует о лучшем профиле безопасности этого препарата в сравнении с кетопрофеном.

Оценивая гемостаз, сравнивали показатели коагулограммы (фибриноген, АЧТВ, Д-димер, МНО) и данные ТЭГ. Выявили отсутствие значимых межгрупповых различий как по статическим, так и по динамическим тестам, что позволяет судить об отсутствии сколько-нибудь существенного влияния изучаемых препаратов на функцию свертывающей системы крови при использованной схеме их применения. Не обнаружили также влияния обоих НПВС на гемопоэз (количество ретикулоцитов не было ниже референсного интервала ни у одного пациента).

В целом, применение ибупрофена в периперационном периоде обеспечивало более качественное обезболивание, чем использование кетопрофена. Вместе с тем, авторы понимают, что отсутствие предварительного расчета размера выборки является ограничением исследования.

Заключение

Превентивное введение ибупрофена и кетопрофена приводило к сходному анальгетическому эффекту при плановых операциях в условиях общей анестезии. Выявили статистически значимое уменьшение потребности в допол-

нительных болюсах опиоидных анальгетиков в группе пациентов, получавших ибупрофен в послеоперационном периоде.

Оба препарата не оказывали клинически существенного влияния на гемостаз и гемопоэз. Вместе с тем, в группе ибупрофена реже выявляли признаки почечной дисфункции.

Литература

1. Taylor K. O. Morbidity associated with axillary surgery for breast cancer. *ANZ J Surg.* 2004; 74 (5): 314–317. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.02992.x. PMID: 15144248.
2. Bradley N., Davis L., Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30 (2): 123–131. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.02.015. PMID: 16125027.
3. Di Maio M., Gridelli C., Gallo C., Manzione L., Brancaccio L., Barbera S., Robbiati S. F., et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2004; 90 (12): 2288–2296. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601810. PMID: 15162156.
4. Huang S. S., Chang V. T., Cogswell J., Morales M., Srinivas S., Kasimis B. Study of unmet needs in symptomatic veterans with advanced cancer: incidence, independent predictors and unmet needs outcome model. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28 (5): 421–432. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.023.
5. van den Beuken-van Everdingen M. H. J., Hochstenbach L. M. J., Joosten E. A. J., Tjan-Heijnen V. C. G., Janssen D. J. A. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51 (6): 1070–1090.e9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340. PMID: 27112310.
6. Kroenke K., Theobald D., Wu J., Loza J. K., Carpenter J. S., Tu W. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 40 (3): 327–341. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.023. PMID: 20580201.
7. Porter L. S., Keffe F. J. Psychosocial issues in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15 (4): 263–270. DOI: 10.1007/s11916-011-0190-6. PMID: 21400251.
8. Rief W., Bardwell W. A., Dimsdale J. E., Natarajan L., Flatt S. W., Pierce J. P. Long-term course of pain in breast cancer survivors: a 4-year longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130 (2): 579–586. DOI: 10.1007/s10549-011-1614-z. PMID: 21656272.
9. He Q.-H., Liu Q.-L., Li Z., Li K.-Z., Xie Y.-G. Impact of epidural analgesia on quality of life and pain in advanced cancer patients. *Pain Manag Nurs.* 2015; 16 (3): 307–313. DOI: 10.1016/j.pmn.2014.08.003. PMID: 25439118.
10. Owayolu N., Owayolu Ö., Serçe S., Tuna D., Çöçelli L. P., Sevinç A. Pain and quality of life in Turkish cancer patients. *Nurs Health Sci.* 2013; 15 (4): 437–443. DOI: 10.1111/nhs.12047. PMID: 23480371.
11. Oliveira K. G. von Zeidler S. V., Podestá J. R., Sena A., Souza E. D., Lenzi J., Bissoli N. S., et al. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer.* 2014; 14: 39. DOI: 10.1186/1471-2407-14-39. PMID: 24460780
12. Bona L. G., Geleta D., Dulla D., Deribe B., Ayalew M., Ababi G., Bogale N., et al. Economic burden of cancer on cancer patients treated at Hawassa university comprehensive specialized hospital. *Cancer Control.* 2021; 28: 107327482110092. DOI: 10.1177/10732748211009252. PMID: 33858225.
13. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. 2016. [Chronic pain syndrome (CPS) in adult patients in need of palliative care. Clinical recommendations. 2016. (in Russ.)]. Hronicheskij-bolevoj-sindrom-HBS-u-vzroslykh-1.pdf (pro-palliativ.ru)
14. Попов А. С., Экстрем А. В., Казанцев Д. А. Персонализированная терапия послеоперационной боли: Монография. Волгоградский государственный медицинский университет. 2019. [Popov A. S., Ekstrem A. V., Kazantsev D. A. Personalized therapy of postoperative pain: Monograph. Volgograd State Medical University. 2019. (in Russ.)]. ISBN 978-5-9652-0554-7.
15. Aurilio C., Pace M. C., Sansone P., Giaccari L. G., Coppolino F., Pota V., Barbarisi M. Multimodal analgesia in neurosurgery: a narrative review. *Postgrad Med.* 2022; 134 (3): 267–276. DOI: 10.1080/00325481.2021.2015221. PMID: 34872428.
16. Ochroch E. A., Mardini I. A., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs.* 2003; 63 (24): 2709–2723. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00002. PMID: 14664651.
17. Silva P. U. J., Meneses-Santos D., de Andrade Vieira W., Ramacciato J., da Silva R. P., Silva M. C. P., Rode S. M., et al. Pre-emptive use of intravenous ibuprofen to reduce postoperative pain after lower third molar surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinics.* 2021; 76 (1): e2780. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2780.
18. Кислицын А. А. Упреждающая анальгезия в эндодонтической практике. *Устойчивое Развитие Науки И Образования.* 2019; 4: 452–455. [Kislitsyn A. A. Pre-emptive analgesia in endodontic practice. *Sustainable Development of Science and Education/Ustoichivoe Razvitie Nauki i Obrazovaniya.* 2019; 4: 452–455. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 38564758
19. Болобошко К. Б., Ходьков Е. К., Кубраков К. М., Абдулина З. Н. Эффективность комплексного подхода к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава. *Новости хирургии.* 2020; 28 (1): 53–61. [Balaboshka K. B., Khadzokou Y. K., Kubrakov K. M., Abdulin Z. N. Efficacy of integrated approach to total knee replacement perioperative management. *Novosti Khirurgii.* 2020; 28 (1): 53–61. (in Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.1.53.
20. Burkey D. R. Regional anesthesia and pain management. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009: 403–414. ISBN13-9781416033448.
21. Doleman B., Leonardi-Bee J., Heinink T. P., Boyd-Carson H., Carrick L., Mandalia R., Lund J. N., et al. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 6 (6): CD012978. DOI: 10.1002/14651858.CD012978.pub2. PMID: 34125958
22. Helander E. M., Menard B. L., Harmon C. M., Homra B. K., Al-lain A. V., Bordelon G. J., Wyche M. Q., et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21 (1): 3. DOI: 10.1007/s11916-017-0607-y. PMID: 28132136.
23. Ozlem S., Banu C., Saracoglu K. T. The effect of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on the intraoperative hemodynamic parameters, recovery characteristics, and acute pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Anesthetics and Anesthesiology.* 2020; 7 (4). Open access. DOI: 10.23937/2377-4630/1410118

24. Pýnar H. U., Karaca Ö., Karakoç F., Dođa R. Effects of addition of preoperative intravenous ibuprofen to pregabalin on post-operative pain in posterior lumbar interbody fusion surgery. *Pain Research and Management*. 2017. Open access. DOI: 10.1155/2017/1030491.
25. Selçuk I., Selçuk N., Can M. F., Yılmaz A. T. Karotis arter stenozunda cerrahi endarterektomi ile endovasküler stent implantasyonunun orta ve geç dönemde morbidite ve mortalite sonuçlarının karşılaştırılması. *Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2021; 27 (2): 155–160. (in Turk.). Comparison of mid-, and late-term morbidity and mortality results of surgical endarterectomy versus endovascular stent implantation in carotid artery stenosis. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society*. 2021; 27 (2): 155–160. DOI: 10.5222/GKDAD.2021.63496.
26. Садыкова Т. Т., Жалгасбаев С. К. Упреждающее влияние внутривенной формы ибупрофена на снижение потребности в опиоидах в онкогинекологии. Личный опыт. *Инновации. Наука. Образование*. 2021; 43: 846–852.
- [Sadykova T. T., Zhalgasbaev S. K. The pre-emptive effect of intravenous ibuprofen on reducing the need for opioids in oncogynecology. Personal experience. *Innovation. Science. Education. / Innovatsii. Nauka. Obrazovaniye*. 2021; 43: 846–852. (in Russ.)). eLIBRARY ID: 47235514.
27. Drożdżal S., Lechowicz K., Szostak B., Rosik J., Kotfis K., Machoy-Mokrzyńska A., Białecka M., et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs — myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9 (4): e00817. DOI: 10.1002/prp2.817. PMID: 34310861.
28. NSAIDs and acute kidney injury. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013NSAIDS.htm> (дата обращения/ accessed: 10.07.2023).
29. Schafer A. I. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35 (3): 209–219. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04050.x. PMID: 7608308

Поступила 13.07.2023
Принята 12.01.2024