

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-91-101>

НАУЧНЫЙ ОБЗОР



Ибупрофен для внутривенного введения: новые возможности применения НПВС в схемах послеоперационного обезбоживания

А.М. Овечкин, М.Е. Политов, С.В. Сокологорский

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты являются важнейшим компонентом схем послеоперационной мультимодальной анальгезии. Их анальгетическая эффективность подтверждена данными доказательной медицины. Появление на российском фармацевтическом рынке внутривенной формы ибупрофена расширяет возможности применения НПВС в схемах послеоперационного обезбоживания. Ибупрофен характеризуется высоким анальгетическим потенциалом и оптимальным профилем безопасности в отношении риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: НПВС; ибупрофен; послеоперационная анальгезия.

Как цитировать:

Овечкин А.М., Политов М.Е., Сокологорский С.В. Ибупрофен для внутривенного введения: новые возможности применения НПВС в схемах послеоперационного обезбоживания // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2022. Т. 16, № 2. С. 91-101.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-2-91-101>

Рукопись получена: 16.05.2022

Рукопись одобрена: 24.06.2022

Опубликована: 20.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-2-91-101>

REVIEW

Ibuprofen for intravenous administration: new possibilities for the use of NSAIDs in postoperative pain management

Alexey M. Ovechkin, Mikhail E. Politov, Sergey V. Sokologorsky

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are an essential component of postoperative multimodal analgesia. Their analgesic efficacy has been confirmed by data from evidence-based medicine. The appearance of an intravenous form of ibuprofen on the Russian pharmaceutical market expands the possibilities of using NSAIDs in postoperative pain management schemes. Ibuprofen characterized a high analgesic potential and an optimal safety profile in relation to the risk of gastrointestinal and cardiovascular complications.

Key words: NSAID; ibuprofen; postoperative analgesia.

To cite this article:

Ovechkin AM, Politov ME, Sokologorsky SV. Ibuprofen for intravenous administration: new possibilities for the use of NSAIDs in postoperative pain management. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2022;16(2):91-101. DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-2-91-101>

Received: 16.05.2022

Accepted: 24.06.2022

Published: 20.09.2022

Нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее широко назначаемыми анальгетиками во всём мире. Эффективность использования их в схемах послеоперационного обезболивания подтверждена многочисленными данными доказательной медицины.

Данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность применения НПВС в схемах послеоперационной мультимодальной анальгезии:

1. НПВС являются эффективными препаратами для послеоперационного обезболивания, уровень доказательности – I, Кокрановский обзор [1].
2. Рекомендуется назначать взрослым и детям парацетамол и/или НПВС в рамках мультимодальной послеоперационной анальгезии, при отсутствии противопоказаний (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) [2].
3. Сочетание неселективных НПВС с парацетамолом повышает качество обезболивания, по сравнению с назначением каждого из препаратов по отдельности, уровень доказательств – I, наиболее эффективной является комбинация ибупрофен + парацетамол, уровень доказательности – I, Кокрановский обзор [1].
4. Назначение НПВС пациентам, которые получают контролируемую пациентом внутривенную анальгезию (КПВА) опиоидами, снижает потребность в опиоидах, а также частоту тошноты и рвоты, уровень доказательности I [1].
5. При тщательном отборе пациентов и мониторинге их состояния, частота индуцированной назначением НПВС почечной недостаточности является низкой, уровень доказательности – I, Кокрановский обзор [1].
6. Риск негативного влияния на функцию почек НПВС и коксибов повышается при наличии таких сопутствующих факторов, как исходная патология почек, гиповолемия, гипотензия и одновременное назначение иных препаратов с нефротоксическим эффектом, в т.ч. ингибиторов АПФ, уровень доказательности – IV [1].
7. Периоперационное назначение неселективных НПВС повышает риск малых и больших геморрагических осложнений в послеоперационный период, по сравнению с плацебо, уровень доказательности – I [1].
8. Проблема возникновения побочных эффектов неселективных НПВС является клинически значимой, что ограничивает их применение¹.

НПВС в лечении послеоперационной боли являются препаратами патогенетической направленности (в отличие от опиоидных анальгетиков), поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалением травмированных тканей. Воспалительная реакция травмированных тканей – это ключевой фактор в механизмах острого послеоперационного болевого синдрома. Первым шагом в 4-ступенчатой схеме формирования острого болевого синдрома

(трансдукция–трансмиссия–модуляция–перцепция) является высвобождение медиаторов воспаления клетками травмированных тканей, а также клетками иммунной системы. Острая боль и другие воспалительные ответы на повреждение тканей индуцируются локальным высвобождением медиаторов воспаления, которые, действуя в синергизме, вызывают экстравазацию жидкой части плазмы, а также сенситизируют периферические ноцицепторы, формируя первичную гиперальгезию.

Одним из медиаторов воспаления/боли является простагландин E_2 ($ПГЕ_2$), который образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гиперальгезии. В синтезе $ПГЕ_2$ участвуют как циклооксигеназа 1-го типа (ЦОГ-1), так и 2-го типа (ЦОГ-2). Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами боли, но, тем не менее, они участвуют в процессе формирования гиперальгезии за счёт способности повышать чувствительность периферических ноцицепторов к действию более значимых медиаторов боли (брадикинина, субстанции P, гистамина и др.). $ПГЕ_2$ в значительной степени способствуют повышению интенсивности боли, стимулируя продукцию основного медиатора боли брадикинина. Концентрация $ПГЕ_2$ в тканях существенно возрастает по мере повышения интенсивности болевого синдрома.

Таким образом, важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах периферической и центральной сенситизации является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли НПВС (при отсутствии противопоказаний у конкретного пациента).

Препараты группы НПВС и механизмы их действия

НПВС представляют собой гетерогенную группу препаратов, молекула которых включает одно или несколько ароматических колец, соединённых с функциональной кислотной группой. НПВС являются слабыми органическими кислотами (константа диссоциации pK от 3 до 5,5). Классификация НПВС, наиболее часто используемых в схемах послеоперационного обезболивания, представлена в таблице 1.

Все представленные в таблице препараты являются мощными ингибиторами синтеза простагландина за счёт их одновременного воздействия на активность циклооксигеназы 1-го и 2-го типа.

НПВС рассматриваются как препараты с преимущественно периферическим механизмом действия. Однако есть мнение, что их анальгетический эффект отчасти обусловлен центральным действием [3, 4]. В экспериментальных исследованиях показано, что интратекальное введение НПВС характеризуется в 100 раз более мощным анальгетическим и антигиперальгезивным эффектом, в сравнении с системным [3]. Необходимо подчеркнуть,

¹ Рекомендация основана на клиническом опыте и мнении экспертов

Таблица 1. Классификация наиболее часто используемых НПВС**Table 1.** Classification of the most commonly used NSAIDs

Группа	Препараты
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Производные пирролуксусной кислоты	Кеторолак
Оксикамы	Лорноксикам

что в клинической практике НПВС ни в коем случае не могут вводиться интратекально или эпидурально.

Как известно, для того чтобы препарат, введенный внутримышечно или внутривенно, оказывал действие на ЦНС, он должен преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в клинически значимых концентрациях. Физико-химические свойства НПВС сами по себе являются предпосылкой их плохого проникновения через ГЭБ. В частности, крайне плохо проникают через ГЭБ кеторолак и индометацин.

Производные пропионовой кислоты ибупрофен и кетопрофен характеризуются большей способностью пенировать ГЭБ. Введение детям (от 3 мес до 12 лет) ибупрофена в дозе 10 мг/кг характеризовалось появлением препарата в спинномозговой жидкости (СМЖ) в концентрации от 15 до 541 мкг/л. Пиковая концентрация достигалась в течение 30–38 мин после инъекции. Аналогичные результаты были получены и у взрослых. После в/в введения 800 мг препарата средняя концентрация его в СМЖ достигала 184 мкг/л, что составляет 2% от концентрации препарата в плазме [5].

Возможность препарата группы НПВС проникать через ГЭБ имеет важное клиническое значение. Ноцицептивная стимуляция активизирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в спинном мозге, что приводит к повышению синтеза простагландинов в ЦНС. Простагландины сенситизируют спинальные нейроны, повышая их реактивность в ответ

на периферическую стимуляцию. Подавление активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 тормозит этот процесс.

Разовые и суточные дозы препаратов представлены в таблице 2.

Ибупрофен – первый инъекционный препарат группы НПВС для купирования боли и лихорадки

Большой интерес представляет появление на российском фармацевтическом рынке формы ибупрофена для внутривенного введения. Как показано в таблице 2, препарат может применяться в разовых дозах 400 и 800 мг. Доза 400 мг разводится в 100 мл 0,9% NaCl, доза 800 мг – в 200 мл аналогичного раствора. Препарат вводится внутривенно капельно, в течение не менее 30 мин. Максимальная суточная доза составляет 1600 мг.

Ибупрофен является хорошо известным анальгетиком, пероральная форма которого используется уже более 40 лет. При внутривенном введении ибупрофен быстро абсорбируется (пиковая плазменная концентрация при использовании дозы 400 мг достигается в течение 30 мин). Плазменная концентрация ибупрофена при в/в введении двукратно превышает аналогичный показатель при назначении препарата *per os*. Период полувыведения составляет 60 мин, а биодоступность приближается к 100%.

Таблица 2. Дозы НПВС, рекомендованные для послеоперационного обезболивания (в соответствии с инструкциями по применению препаратов)**Table 2.** Doses of NSAIDs recommended for postoperative pain management (according to Instructions for Use of Medicines)

Препараты	Дозы разовые (суточные), мг	Путь введения
Кеторолак	30 (90)	В/м, в/в
Диклофенак	75 (150)	В/м
Лорноксикам	8 (16)	В/м, в/в
Кетопрофен	50 (200)	В/м, в/в
Декскетопрофен	50 (150)	В/м, в/в
Ибупрофен	400–800 (1600)	В/в капельно в течение 30 мин

Хорошо известен антипиретический эффект ибупрофена, он является результатом подавления активности ЦОГ-1, что предотвращает конверсию арахидоновой кислоты в простагландины E2. Ибупрофен, наряду с неопиоидным анальгетиком центрального действия парацетамолом, является препаратом выбора для купирования лихорадки как у взрослых, так и у детей. Эффективность обоих препаратов примерно одинакова, но ибупрофен, с точки зрения фармакокинетики, имеет преимущества в отношении более быстрого начала действия и более длительного антипиретического действия уже после снижения его терапевтической концентрации [5].

Эффективность ибупрофена в травматологии и ортопедии

Хирурги-ортопеды составляют всего 2% от общего количества врачей в США. Тем не менее они занимают 4-е место по частоте назначения опиоидных анальгетиков (7,7% от общего количества назначенных опиоидов), уступая лишь врачам отделений экстренной помощи, терапевтам и стоматологам. Это объясняется высокой интенсивностью болевого синдрома после ряда операций ортопедо-травматологического профиля. Согласно данным масштабного исследования Gerbeshagen H. с соавт. (50523 пациента 105 клиник Германии), самая высокая интенсивность боли в 1-е сут после операции была отмечена после таких операций, как резекция пяточной кости, поясничный спондилодез, артродез голеностопного сустава и ряда других [6].

В исследовании Weisz R. с соавт. пациенты со скелетными травмами в возрасте от 18 до 75 лет ($n=99$) получали 800 мг в/в ибупрофена (всего 8 доз) или плацебо в виде 30-мин инфузии каждые 6 ч. Оценивалась потребность в дополнительном назначении опиоидов на протяжении 48 ч после травмы [7]. Потребность в назначении морфина в группе ибупрофена была достоверно ниже ($-22,9$ мг, $p=0,017$). Пациенты группы плацебо нуждались в назначении морфина в 1,6 раза чаще, чем пациенты, получавшие ибупрофен.

В другом исследовании 206 пациентов ортопедического профиля получали в/в 800 мг ибупрофена или плацебо каждые 6 ч [8]. Параллельно проводилась КПВА морфином. Расход морфина в первые 24 ч после операции был достоверно ниже в группе ибупрофена: $14,22 \pm 3,23$ и $29,8 \pm 5,25$ мг соответственно ($p=0,015$). Т.е. снижение потребности в морфине достигало 47,6%. Средняя интенсивность боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в группе ибупрофена составляла $3,34 \pm 0,35$ балла в покое и $4,32 \pm 0,36$ при активации. В группе плацебо аналогичные показатели равнялись $4,68 \pm 0,40$ и $5,66 \pm 0,42$ баллам соответственно.

В исследовании Singla N. с соавт. 185 пациентов, перенёвших плановые ортопедические операции тотального

эндопротезирования суставов нижних конечностей, были рандомизированы на 2 группы:

- 1) получавших 800 мг ибупрофена в/в перед операцией, а потом каждые 6 ч после операции,
- 2) плацебо [9].

Параллельно все пациенты получали КПВА морфином. В ранний послеоперационный период в группе ибупрофена было отмечено уменьшение на 28,5% площади под кривой ВАШ (оценка при активации) и на 31,8% (оценка в покое). В группе ибупрофена потребность в морфине была на 30,9% ниже, в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$).

Эффективность ибупрофена в хирургии и гинекологии

Лапароскопические операции характеризуются снижением интенсивности послеоперационного болевого синдрома, в сравнении с открытыми вмешательствами. Тем не менее, зачастую он сохраняется. В исследовании Kandil T. и El Hefnawy E. у пациентов после лапароскопической холецистэктомии интенсивность болевого синдрома через 12 ч после операции составляла $5,46 \pm 2,67$ балла, через 24 ч – $3,08 \pm 1,38$ балла по 10-балльной ВАШ [10].

В исследовании Aliskalioglu с соавт. 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет были разделены на 2 группы. Одна группа получала в/в инфузию 400 мг ибупрофена, другая инфузию NaCl 0,9% в течение 30 мин перед началом лапароскопической холецистэктомии [11]. Послеоперационная анальгезия достигалась внутривенным введением парацетамола 1 г каждые 6 ч и КПВА фентанилом.

В группе ибупрофена оценка интенсивности боли по ВАШ была достоверно ниже на этапах 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после операции ($p < 0,001$). Потребность в опиоидах на протяжении 24 ч была достоверно выше в контрольной группе, в сравнении с группой ибупрофена ($553,00 \pm 257,04$ и $303,33 \pm 132,08$ мкг соответственно $p < 0,001$). Частота послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) была достоверно выше в контрольной группе – 13/30 и 5/30 соответственно.

Таким образом, однократное в/в введение ибупрофена перед операцией снижало потребность в опиоидах на 45% в течение 24 ч после операции.

В исследовании Kroll с соавт. 319 пациенток, перенёвших абдоминальную гистерэктомию, получали 800 мг ибупрофена в/в или плацебо каждые 6 ч. Дополнительно у них была возможность вводить себе 1–2 мг морфина каждые 5 мин (КПВА). Первичной точкой являлась средняя потребность в морфине на протяжении 24 ч после операции [12]. На протяжении 24 ч потребность в морфине была ниже на 19,5% ($p < 0,001$) у пациенток, получавших ибупрофен. Период активизации так же был существенно короче в этой группе ($p=0,018$).

В работе Shepherd с соавт. 62 пациента, оперированных транссфеноидальным доступом по поводу опухолей

гипофиза, были разделены на 2 группы. Все пациенты получали парацетамол *per os*, а также ибупрофен в/в или плацебо [13]. Первичной конечной точкой являлась оценка интенсивности боли по 10-балльной ВАШ каждые 4 ч в течение 48 ч после операции. Вторичная конечная точка подразумевала количественную оценку потребности в опиоидах (в морфиновом эквиваленте) за тот же промежуток времени. Средние оценки интенсивности боли в группе ибупрофена были на 43% ниже, в сравнении с группой плацебо, потребность в опиоидах – на 58% ниже. Два побочных эффекта были зафиксированы в группе ибупрофена: боль в месте инъекции и транзиторная послеоперационная гиперкалиемия, не было отмечено геморрагических осложнений. В то же время в группе плацебо имели место два случая отсроченного носового кровотечения.

Сравнительная оценка эффективности ибупрофена и кеторолака

В большинстве современных руководств по послеоперационному обезболиванию и фармакологии анальгетиков мы можем прочесть, что по своему анальгетическому эффекту все препараты группы НПВС эквивалентны. Так ли это?

Uribe с соавт. сравнивали эффективность в/в ибупрофена и кеторолака при купировании послеоперационной боли у 51 пациента, перенёвшего артроскопические операции на коленном суставе [14]. В одной группе пациентам за 2 ч до операции вводили 800 мг ибупрофена, дополнительно они получали ту же дозу через 4 ч после операции. В другой группе пациенты получали 30 мг кеторолака в/в в конце операции (в соответствии с инструкцией к препарату).

После перевода в палату послеоперационного наблюдения интенсивность боли по 100-балльной ВАШ

в группе кеторолака составляла 33 в покое и 38 при активизации. В группе ибупрофена аналогичный показатель равнялся 9 и 15 соответственно ($p=0,0018$). Через 1,5 ч интенсивность боли как в покое, так и при активации, была в 2 раза ниже в группе ибупрофена. Потребность в назначении опиоидных анальгетиков у пациентов, получавших ибупрофен, составляла 55%, а у получавших кеторолак – 83,9%.

Ибупрофен и опиоид-сберегающий эффект

В настоящее время в хирургии широко используются принципы ускоренной реабилитации пациентов, перенёвших оперативные вмешательства (подходы *fast-track* и *ERAS*). Одним из важных компонентов этих подходов является ограничение использования опиоидных анальгетиков.

В таблице 3 представлены данные различных авторов о снижении потребности пациентов в опиоидных анальгетиках на фоне параллельного назначения ибупрофена, т.е. приведена оценка его опиоид-сберегающего эффекта.

Как мы видим из таблицы 3, за исключением одного исследования [12], во всех остальных был продемонстрирован выраженный опиоид-сберегающий эффект ибупрофена, величина которого варьировала от 29 до 58%.

Ибупрофен и предупреждающая анальгезия

Принцип предупреждающей анальгезии подразумевает назначение анальгетиков до начала хирургического вмешательства с целью снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома. Говоря о профилактике послеоперационной боли, как острой, так и хронической,

Таблица 3. Оценка опиоид-сберегающего эффекта ибупрофена

Table 3. Evaluation of opioid-sparing effect of ibuprofen

Автор исследования	Тип хирургического вмешательства	Режим дозирования ибупрофена	Снижение потребности в опиоидных анальгетиках, %
Singla N. et al., 2010 [9]	Эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов	800 мг в/в перед операцией + 800 мг через 6 ч после операции	30,9
Kroll P. et al., 2011 [12]	Абдоминальная гистерэктомия	800 мг в/в через 6 ч	19,5
Martinez A. et al., 2016 [8]	Эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, операции на плечевом суставе	800 мг в/в через 6 ч	47,6
Aliskalioglu E. et al., 2017 [11]	Лапароскопическая холецистэктомия	400 мг в/в за 30 мин до начала операции	45
Shepherd D. et al., 2017 [13]	Удаление опухоли гипофиза транссфеноидальным доступом	800 мг в/в через 6 ч	58
Uribe A. et al., 2018 [14]	Артроскопические операции на коленном суставе	800 мг в/в за 2 ч до операции + 800 мг в/в через 4 ч после операции	28,9

в англоязычной литературе используют понятия *pre-emptive analgesia* или *preventive analgesia*. На русский язык и тот и другой термин обычно переводят как «предупреждающая» или «упреждающая» анальгезия. Между тем, эти понятия существенно различаются.

Pre-emptive анальгезия определяется как предоперационное антиноцицептивное воздействие, которое должно предотвратить (ослабить) индуцированное хирургической травмой формирование центральной сенситизации и, соответственно, снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома. Данная концепция подразумевает, что интраоперационная ноцицептивная стимуляция имеет большее значение для формирования центральной сенситизации, чем послеоперационная стимуляция. Этот подход сегодня считается ограниченным и несостоятельным с точки зрения патофизиологии острой боли. Более обоснованной представляется концепция *preventive анальгезии*.

Preventive анальгезия представляет собой более широкий подход, предусматривающий ограничение ноцицептивной стимуляции на протяжении пред-, интра- и послеоперационного периода. Говорить о «превентивном» эффекте можно только в том случае, если анальгетический эффект сохраняется дольше, чем длительность непосредственного действия того или иного препарата, а точнее, составляет не менее 5,5 периода его полувыведения [15].

Метаанализ Kim S.-Y. с соавт. посвящён оценке влияния однократного предоперационного введения ибупрофена на интенсивность послеоперационной боли и потребность в назначении опиоидных анальгетиков [16]. В метаанализ включено 6 исследований (366 пациентов, перенёсших различные хирургические вмешательства: от тиреоидэктомии до панкреатодуоденальной резекции). Однократное предоперационное в/в введение 400–800 мг ибупрофена достоверно снижало интенсивность послеоперационной боли по 10-балльной шкале на этапе 1 ч после операции (MD–1,64, 95% CI –2,56, –0,72, $p < 0,001$), на этапе 4–6 ч (MD–1,17, 95% CI –2,09, –0,26, $p < 0,001$) и на этапе 24 ч (MD–0,58, 95% CI –0,99, –0,18, $p < 0,001$). Суммарная потребность в опиоидных анальгетиках,

рассчитанная в фентаниловом эквиваленте, также была достоверно ниже в группе, которая получала ибупрофен, на этапе 4–6 ч (MD–56,35 мкг, 95% CI –101,10, –11,60, $p < 0,001$) и на этапе 24 ч (MD–131,39 мкг, 95% CI –224,56, –38,21, $p < 0,001$).

Как свидетельствуют результаты метаанализа, превентивный анальгетический эффект ибупрофена ослабевает со временем (MD –1,64, –1,17 и –0,58 на этапах 1, 4–6 и 24 ч соответственно). Тем не менее, он сохраняется и на этапе 24 ч. С учётом того, что время полувыведения в/в формы ибупрофена составляет около 2 ч, а средняя длительность эффекта ≈ 6 –8 ч, этот факт особенно интересен. Он свидетельствует о том, что превентивный анальгетический эффект препарата сохраняется тогда, когда его концентрация в плазме практически является нулевой. Это характеризует именно профилактическое (*preventive*) действие ибупрофена.

При анализе литературы, посвящённой различным аспектам применения ибупрофена с целью послеоперационного обезболивания, мы видим, что многие исследователи успешно использовали превентивное назначение препарата в абдоминальной хирургии [11, 17, 19], при операциях на щитовидной железе [18] и в ортопедии [9, 14].

Сравнительный анализ безопасности применения различных НПВС с целью послеоперационного обезболивания

Одним из основных сдерживающих факторов периоперационного назначения НПВС является гипотетическая вероятность возникновения присущих им осложнённых (повышенная кровоточивость тканей, ulcerогенное действие, нефротоксический эффект; см. табл. 4). Следует признать, что подавляющее большинство вышеуказанных побочных эффектов относится к длительному применению НПВС (в частности, в ревматологии). При назначении НПВС с целью послеоперационного обезболивания (чаще всего не более 3 сут) они являются достаточно редкими.

Таблица 4. Возможные побочные эффекты НПВС

Table 4. Possible side effects of NSAIDs

Система	Возможные побочные эффекты
Свертывающая	Повышенная кровоточивость тканей вследствие нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, противопоказаны при исходной гипокоагуляции любого генеза
ЖКТ	Ульцерогенное действие, противопоказаны при язвенных поражениях ЖКТ
Мочевыделительная	Нефротоксическое действие, противопоказаны при клиренсе креатинина < 50 мл/мин, для большинства НПВС рекомендованная длительность назначения после операции не превышает 2-е сут
Сердечно-сосудистая	Повышенный риск повторного инфаркта у пациентов с ранее перенесённым инфарктом миокарда, противопоказаны для обезболивания после АКШ

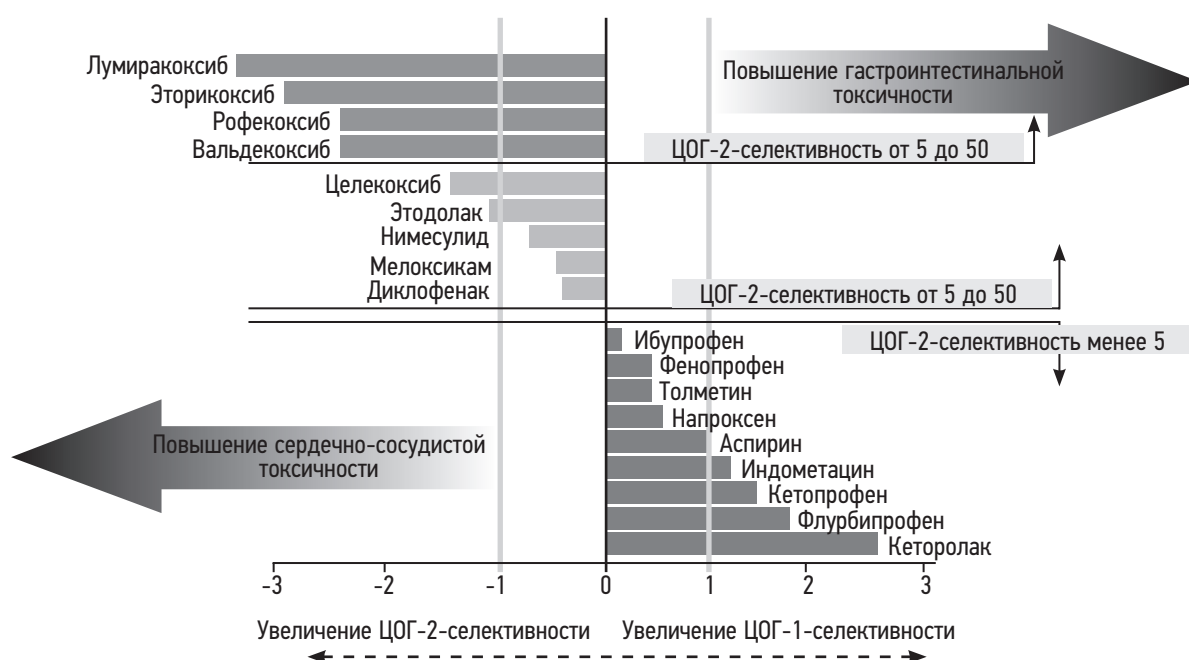


Рис. Распределение НПВС по степени селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [22].

Fig. Classification of NSAIDs according to the degree of selectivity for COX-1 and COX-2 [22].

Ретроспективное когортное исследование, проведённое в 35 клиниках США и включившее 10272 пациента, которым парентерально вводился кеторолак, а также 10247 пациентов, получавших исключительно опиоидные анальгетики, выявило повышение риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне НПВС в 1,3 раза [20]. К факторам риска отнесли возраст >75 лет, суточные дозы >120 мг, длительность назначения >5 сут.

По данным мультицентрового исследования, включившего 49 клиник восьми стран Европы [21], клинически значимые побочные эффекты послеоперационного назначения НПВС были отмечены у 155 пациентов из 11245 (1,4%).

При рассмотрении безопасности назначения различных НПВС принципиальным является оценка соотношения подавления активности ЦОГ-1/ЦОГ-2. Напомним, что ЦОГ-2 индуцируется повреждением тканей

(воспалением), а ЦОГ-1 является конституциональной, отвечающей за обеспечение ряда физиологических функций организма.

Ибупрофен, как и прочие рассматриваемые здесь НПВС, является неселективным ингибитором циклооксигеназы, но при этом соотношение подавления активности ЦОГ-1/ЦОГ-2 составляет 2,5/1, что предопределяет низкий риск побочных гематологических и ulcerогенных эффектов (см. рис., табл. 5). У широко используемого кеторолака это соотношение оценивается как 330/1, что подразумевает высокий риск побочных эффектов.

В исследовании Weisz R. с соавт. (пациенты со скелетными травмами) различные побочные эффекты наблюдались у 45 пациентов группы, получавшей по 800 мг ибупрофена (42,1%), и 46 пациентов группы плацебо (46,5%) [7]. Таким образом, частота побочных эффектов ибупрофена даже уступала аналогичному показателю плацебо.

Таблица 5. Оценка возможных побочных эффектов ибупрофена

Table 5. Evaluation of possible side effects of ibuprofen

Автор	Тип операции	Режим дозирования ибупрофена	Количество побочных эффектов
Singla N. et al., 2010 [9]	Эндопротезирование суставов	800 мг x 2 раза	Нет различия с группой плацебо
Kroll P. et al., 2011 [12]	Абдоминальная гистерэктомия	800 мг x 2 раза	На 4% ниже, чем в группе плацебо
Shepherd D. et al., 2017 [13]	Удаление опухоли гипофиза	800 мг x 2 раза	Ниже, чем в группе плацебо
Weisz R. et al., 2020 [7]	Скелетные травмы	800 мг x 2 раза	На 4% ниже, чем в группе плацебо

По данным Singla с соавт., не было различий по частоте побочных эффектов между пациентами, перенёвшими тотальное эндопротезирование суставов нижних конечностей, получавшими 800 мг ибупрофена, и группой плацебо [9].

В исследовании Kroll с соавт. (абдоминальная гистерэктомия) какие бы то ни было побочные эффекты (тошнота, рвота, кожный зуд, головная боль) были обнаружены у 82% пациенток, получавших ибупрофен, и у 86% пациентов группы плацебо [12].

В работе Shepherd с соавт. (удаление опухолей гипофиза транссфеноидальным доступом) было отмечено два побочных эффекта в группе ибупрофена: боль в месте инъекции и транзиторная послеоперационная гиперкалиемия, не было геморрагических осложнений. В то же время в группе плацебо имели место два случая отсроченного носового кровотечения [13].

Есть данные о том, что внутривенный ибупрофен не только эффективен как анальгетик, но и имеет лучший профиль безопасности в сравнении с кеторолаком, в отношении негативного влияния на ЖКТ, а также в сравнении с диклофенаком, в отношении негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [23].

Ибупрофен характеризуется минимальным риском желудочно-кишечных кровотечений среди всех НПВС (табл. 6).

По данным 2 метаанализов, ибупрофен характеризуется оптимальным профилем безопасности в отношении риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, в сравнении с кеторолаком и диклофенаком [24, 25].

Таблица 6. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании различных НПВС [22]

Table 6. Risk of gastrointestinal bleeding with various NSAIDs [22]

Препарат	Относительный риск развития кровотечения
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,5
Кеторолак	24,7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты группы НПВС являются важнейшим компонентом схем послеоперационной мультимодальной анальгезии. Эффективность их применения для борьбы с острой послеоперационной болью подтверждена данными доказательной медицины самого высокого уровня. Фактором, ограничивающим использование НПВС, является ряд их побочных эффектов, наиболее значимым из которых является повышенная кровоточивость тканей. Ибупрофен (внутривенная форма) характеризуется высокой эффективностью и оптимальным профилем безопасности, основой которого является соотношение подавления активности ЦОГ-1/ЦОГ-2 – 2,5/1.

В России в этом году появилась внутривенная форма ибупрофена в виде препарата «Интрафен-ГЕН» («Ген Илач», Турция).

Показание к применению данного препарата – лечение острого послеоперационного болевого синдрома средней и сильной интенсивности. Препарат «Интрафен-ГЕН» вводят внутривенно капельно в дозе в 400–800 мг 2 раза в сут. Общая суточная доза не должна превышать 1600 мг в сут. Продолжительность инфузии должна быть не менее 30 мин. Препарат «Интрафен-ГЕН» может быть рекомендован пациентам после операций на брюшной полости, в гинекологии, травматологии, неотложных состояниях (почечная колика), комбустиологии и т.д.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Данная работа выполнена при спонсорской поддержке фармкомпании «Ген Илач» (Турция).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. This work was sponsored by the pharmaceutical company «Gen Ilac» (Turkey).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D., et al. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 4th edition. Melbourne, Australia; 2015. 714 p.
2. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and pain medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on Regional Anesthesia, executive committee, and administrative council // *J Pain*. 2016. Vol. 17. N 2. P. 131–157. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
3. Malmberg A.B., Yaksh T.L. Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat // *J Pharmacol Exp Ther*. 1992. Vol. 263. N 1. P. 136–146.
4. Eisenach J.C., Curry R., Hood D.D., et al. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac // *Pain*. 2002. Vol. 99. N 3. P. 599–604. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00208-7
5. Bookstaver P.B., Miller A.D., Rudisill C.N., et al. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever // *J Pain Res*. 2010. Vol. 3. P. 67–79. doi: 10.2147/jpr.s6993
6. Gerbeshagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., et al. Pain intensity on the first day after surgery // *Anesthesiology*. 2013. Vol. 118. P. 934–944. doi: 10.1097/aln.0b013e31828866b3
7. Weisz R.D., Fokin A.A., Lerner V., et al. Intravenous ibuprofen reduces opioid consumption during the initial 48 hours after injury in orthopedic trauma patients // *J Orthop Trauma*. 2020. Vol. 34. N 7. P. 341–347. doi: 10.1097/BOT.0000000000001733
8. Gago Martínez A., Escontrela Rodríguez B., Planas Roca A., et al. Intravenous ibuprofen for treatment of post-operative pain: A multicenter, double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. N 5. e0154004. doi: 10.1371/journal.pone.0154004
9. Singla N., Rock A., Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients // *Pain Med*. 2010. Vol. 11. N 8. P. 1284–1293. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00896.x
10. Kandil T.S., El Hefnawy E. Shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: factors affecting the incidence and severity // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010. Vol. 20. N 8. P. 677–682. doi: 10.1089/lap.2010.0112
11. Ahiskalioglu E.O., Ahiskalioglu A., Aydin P., et al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. N 8. e6200. doi: 10.1097/MD.00000000000006200
12. Kroll P.B., Meadows L., Rock A., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy: Intravenous ibuprofen for abdominal hysterectomy pain // *Pain Pract*. 2011. Vol. 11. N 1. P. 23–32. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00402.x
13. Shepherd D.M., Jahnke H., White W.L., et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing two multimodal opioid-minimizing pain management regimens following transsphenoidal surgery // *J Neurosurg*. 2018. Vol. 128. N 2. P. 444–451. doi: 10.3171/2016.10.JNS161355
14. Uribe A.A., Arbona F.L., Flanigan D.C., et al. Comparing the efficacy of IV ibuprofen and ketorolac in the management of postoperative pain following arthroscopic knee surgery. A randomized double-blind active comparator pilot study // *Front Surg*. 2018. Vol. 5. P. 59. doi: 10.3389/fsurg.2018.00059
15. Katz J., Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence, and future directions: Local anesthetics. In: *Clinical Pain Management*. CRC Press; 2008. P. 154–197.
16. Kim S.Y., Lee S., Lee Y., et al. Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis // *Korean J Anesthesiol*. 2021. Vol. 74. N 5. P. 409–421. doi: 10.4097/kja.21050
17. Koo C.H., Cho Y.J., Hong D.M., et al. Influence of high-dose intraoperative remifentanyl with intravenous ibuprofen on postoperative morphine consumption in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized trial // *J Clin Anesth*. 2016. Vol. 35. P. 47–53. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.017
18. Mutlu V., Ince I. Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery // *Am J Otolaryngol*. 2019. Vol. 40. N 1. P. 70–73. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.008
19. Karaca O., Pinar H.U., Turk E., et al. Effects of single-dose preemptive pregabalin and intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy // *J Invest Surg*. 2019. Vol. 32. N 3. P. 189–195. doi: 10.1080/08941939.2017.1386738
20. Strom B.L., Berlin J.A., Kinman J.L., et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study // *JAMA*. 1996. Vol. 275. N 5. P. 376–382. doi: 10.1001/jama.275.5.376
21. Forrest J.B., Camu F., Greer I.A., et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // *Br J Anaesth*. 2002. Vol. 88. N 2. P. 227–233. doi: 10.1093/bja/88.2.227
22. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 7. С. 40–46. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46
23. Southworth S.R., Sellers J.A. Narrative summary of recently published literature on intravenous ibuprofen // *Clin Ther*. 2020. Vol. 42. N 7. P. 1210–1221. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.004
24. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project): A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf*. 2012. Vol. 35. N 12. P. 1127–1146. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
25. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Med*. 2011. Vol. 8. N 9. e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098

REFERENCES

- Schug SA, Palmer GM, Scott D, et al. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 4th edition. Melbourne, Australia; 2015.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and pain medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on Regional Anesthesia, executive committee, and administrative council. *J Pain*. 2016;17(2):131–57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
- Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263(1):136–46.
- Eisenach JC, Curry R, Hood DD, et al. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. *Pain*. 2002;99(3):599–604. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00208-7
- Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, et al. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever. *J Pain Res*. 2010;3:67–79. doi: 10.2147/jpr.s6993
- Gerbeshagen H, Aduckathil S, Van Wijck A, et al. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013;118:934–44. doi: 10.1097/aln.0b013e31828866b3
- Weisz RD, Fokin AA, Lerner V, et al. Intravenous ibuprofen reduces opioid consumption during the initial 48 hours after injury in orthopedic trauma patients. *J Orthop Trauma*. 2020;34(7):341–7. doi: 10.1097/BOT.0000000000001733
- Gago Martínez A, Escontrela Rodriguez B, Planas Roca A, et al. Intravenous ibuprofen for treatment of post-operative pain: A multicenter, double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154004. doi: 10.1371/journal.pone.0154004
- Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain Med*. 2010;11(8):1284–93. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00896.x
- Kandil TS, El Hefnawy E. Shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: factors affecting the incidence and severity. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010;20(8):677–82. doi: 10.1089/lap.2010.0112
- Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Aydin P, et al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):e6200. doi: 10.1097/MD.00000000000006200
- Kroll PB, Meadows L, Rock A, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy: Intravenous ibuprofen for abdominal hysterectomy pain. *Pain Pract*. 2011;11(1):23–32. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00402.x
- Shepherd DM, Jahnke H, White WL, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing two multimodal opioid-minimizing pain management regimens following transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2018;128(2):444–51. doi: 10.3171/2016.10.JNS161355
- Uribe AA, Arbona FL, Flanigan DC, et al. Comparing the efficacy of IV ibuprofen and ketorolac in the management of postoperative pain following arthroscopic knee surgery. A randomized double-blind active comparator pilot study. *Front Surg*. 2018;5:59. doi: 10.3389/fsurg.2018.00059
- Katz J, Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence, and future directions: Local anesthetics. In: Clinical Pain Management. CRC Press; 2008:154–97.
- Kim SY, Lee S, Lee Y, et al. Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2021;74(5):409–21. doi: 10.4097/kja.21050
- Koo CH, Cho YJ, Hong DM, et al. Influence of high-dose intraoperative remifentanyl with intravenous ibuprofen on postoperative morphine consumption in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized trial. *J Clin Anesth*. 2016;35:47–53. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.017
- Mutlu V, Ince I. Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(1):70–3. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.008
- Karaca O, Pinar HU, Turk E, et al. Effects of single-dose preemptive pregabalin and intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *J Invest Surg*. 2019;32(3):189–95. doi: 10.1080/08941939.2017.1386738
- Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996;275(5):376–82. doi: 10.1001/jama.275.5.376
- Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):227–33. doi: 10.1093/bja/88.2.227
- Belyayeva IB, Mazurov VI. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients with rheumatic diseases: emphasis on nimesulide. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):40–46. (in Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46
- Southworth SR, Sellers JA. Narrative summary of recently published literature on intravenous ibuprofen. *Clin Ther*. 2020;42(7):1210–21. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.004
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project): A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098

ОБ АВТОРАХ

***Овечкин Алексей Михайлович**, д.м.н.; профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>;
eLibrary SPIN: 1277-9220;
e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Политов Михаил Евгеньевич, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0623-4927>;
eLibrary SPIN: 2048-9705

Сокологорский Сергей Васильевич, д.м.н.; профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6805-9744>;
eLibrary SPIN: 8933-8819

AUTHORS INFO

***Alexei M. Ovechkin**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 8, building 2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>;
eLibrary SPIN: 1277-9220;
e-mail: ovechkin_alexei@mail.ru

Mikhail E. Politov, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0623-4927>;
eLibrary SPIN: 2048-9705

Sergey V. Sokologorskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6805-9744>;
eLibrary SPIN: 8933-8819

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author