

П.А. КИРИЕНКО, к.м.н., кафедра анестезиологии и реаниматологии
факультета дополнительного последипломного образования
Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексе послеоперационной аналгезии

Послеоперационная боль и обезбоживание — проблема, которая не перестанет быть актуальной. Связано это с тем, что анестезиолог и хирург стремятся не только уменьшить страдания пациента в послеоперационном периоде, но и сделать этот период максимально комфортным. А также и с тем, что имеется понимание той роли, которую играет некупированный болевой синдром в формировании осложнений.

Ключевые слова: болевой синдром, анальгетики, нестероидная противовоспалительная терапия

Боль является чрезвычайно сложным ощущением, которое трудно с точностью и объективностью определить, а тем более измерить. Она определяется как сенсорное восприятие стимуляции афферентных ноцицептивных рецепторов, которое вовлекает аффективный компонент. Эмоциональный компонент может варьировать в зависимости от психологического состояния пациента. Международная ассоциация изучения боли определяет боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, сочетанное с имеющимся или возможным повреждением ткани или же описываемое в терминах такого повреждения».

Последствия неадекватно купированной боли могут быть весьма тяжелыми: существенно увеличивает риск развития легочных, кардиальных, желудочно-кишечных, тромбозмембранных и гнойно-септических осложнений [1, 61].

Ноцицептивная стимуляция модулирующих систем спинного мозга может привести к расширению рецепторных полей и повышению чувст-

вительности боль-воспринимающих нейрональных структур спинного мозга. Результатом является формирование хронических послеоперационных нейропатических болевых синдромов. Частота их развития зависит от интенсивности боли в раннем посленаркозном периоде и адекватности аналгезии в течение первой недели после операции [1]. В ходе поведенного в 1990 г. в Великобритании масштабного мультицентрового исследования выявлено следующее: адекватность аналгезии, по субъективным оценкам пациентов, не превышала 50% [49]. Исследование М.М. Puig (2001) показало, что только 28% анестезиологов удовлетворены качеством обезбоживания в своих лечебных учреждениях [52]. Эти и другие данные способствовали появлению исследований, направленных на изучение механизмов послеоперационной боли, разработке новых эффективных анальгетиков и методик аналгезии [34, 22].

Для объективизации степени болевых ощущений и контроля эффективности обезбоживания в динамике

используют оценку интенсивности боли при помощи шкал, а также состояние гемодинамики, спирометрические тесты. Были разработаны различные шкалы (вербальная рейтинговая шкала, цифровая рейтинговая шкала и др.). Одной из самых популярных и в то же время простых шкал является визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Она представляет собой 10 см линейку, где 0 см соответствует полному отсутствию боли, а 10 см — максимально возможной боли. Шкалу предъявляют пациенту, и он сам отмечает на ней степень своих болевых ощущений. Такая оценка необходима для количественной характеристики динамики интенсивности болевого синдрома в процессе лечения.

Данные ВАШ в покое не позволяют судить о том, насколько хорошо пациент благодаря проводимой аналгезии может двигаться и откашливать мокроту. Поэтому ряд исследователей признают более важным тестировать пациентов с помощью ВАШ при движении и откашливании. Эффективным обезбоживание можно

считать при наличии оценки по ВАШ при движении и кашле 3 см и ниже. При таких значениях ВАШ пациенты в состоянии двигаться, довольно глубоко дышать и эффективно откашливаться, что снижает риск развития легочных и тромботических осложнений [54].

Современные методы послеоперационной анальгезии чрезвычайно многообразны (табл. 1). Естественно, их необходимо использовать, учитывая травматичность и объем предстоящей операции, характер и длительность сопровождающего операцию болевого синдрома.

Традиционная практика внутримышечного введения опиатов и опиоидов «по требованию» уже давно дискредитировала себя, т. к. при таком пути введения концентрация препарата в плазме колеблется от неэффективной, субанальгетической до пиковой, вызывающей депрессию дыхания и кровообращения [29].

Первую ступень анальгетической защиты пациента лучше всего обеспечивают НСПВП, которые рассматриваются как основное средство базисной анальгезии при комплексной системной терапии острых и хронических болевых синдромов [2].

Большое количество исследований в последнее время связано с рассмотрением разных компонентов **мультимодальной анальгезии**: нестероидные противовоспалительные препараты, препараты парацетамола, метамизола, опиоидные анальгетики, регионарные блокады. Каждый из этих компонентов вносит свой вклад

ТАБЛИЦА 1. Методы послеоперационного обезболивания
<i>Традиционное введение опиоидов:</i> внутримышечные инъекции по требованию
<i>Парентеральное введение опиоидов:</i> внутривенные болюсы; длительная внутривенная инфузия; контролируемая пациентом анальгезия (КПА)
<i>Непарентеральное введение опиоидов:</i> щечное/подъязычное; пероральное; трансдермальное; назальное; ингаляционное; внутрисуставное
<i>Регионарная анальгезия:</i> продленная эпидуральная анальгезия; катетерные техники блокад периферических нервных сплетений; интраплевральная анальгезия; блокада поперечного пространства живота
<i>Эпидуральное введение опиоидов</i>
<i>Нестероидные противовоспалительные препараты</i>
<i>Применение β2-адренергических агонистов</i>
<i>Нефармакологические методы</i> криотерапия; чрескожная электростимуляция нервов; психологические методы

в антиноцицептивную защиту, причем неопиоидные анальгетики и регионарные блокады позволяют значительно повысить эффективность традиционной послеоперационной опиоидной анальгезии, уменьшить потребность в опиоиде и связанные с ним нежелательные побочные эффекты [2, 8, 15, 36].

Пациентам, перенесшим операции средней и большой травматичности, следует применять НСПВП в сочетании с опиоидами. При одновременном назначении с опиоидами НСПВП

уменьшают их потребление, снижая риск нежелательных явлений, связанных с применением опиоидов: депрессия дыхания, кровообращения, избыточная седация [35, 23]. В амбулаторной хирургии к препаратам, применяемым для послеоперационной анальгезии, предъявляются особые требования. Особую значимость обезболивающая терапия послеоперационного периода приобретает при хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей, т. к. при этом для реализа-

ТАБЛИЦА 2. Патогенетическая классификация НСПВП	
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Большинство известных НСПВП
Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид
Специфические ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб, рофекоксиб

ТАБЛИЦА 3. Нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые парентерально для послеоперационного обезболивания

Кислоты	Препарат	Средняя разовая доза, г	Средняя суточная доза, г	Начало действия, мин	T _{1/2} , ч	Связывание с белками, %
Салициловая	Ацетилсалициловая кислота	0,5	2	15	0,2	70—90
Пропионовая	Кетопрофен	0,1	0,2—0,3	45	2	99
	Декскетопрофен	0,05	0,15	30	1—2,7	99
Фенилуксусная	Диклофенак	0,075	0,15	30	2	99
Арилуксусная	Кеторолак	0,01—0,03	0,09	30	5—7	99
Оксиамы	Лорноксикам	0,008	0,024	30	4	99
	Мелоксикам	0,007—0,015	0,015	30	15—20	99,4

ции эффекта оперативного вмешательства необходима ранняя активизация больного. Поэтому анальгетики, применяемые в послеоперационном периоде, не должны обладать депрессивным эффектом на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему, а также дыхательную систему и другие органы [5].

Для реализации этой задачи служат различные препараты, особое внимание среди которых в последнее время уделяется **нестероидным противовоспалительным препаратам (НСПВП)**. Эту группу следует рассматривать как одно из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических ноцицепторов [9]. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием синтеза простагландинов, сенсibiliзирующих периферические болевые рецепторы.

До недавнего времени применение НСПВП было ограничено их умеренной анальгетической активностью, а также отсутствием форм для парентерального введения. За последние десятилетия были созданы новые препараты для парентерального введения из группы НСПВП, выделяющиеся своей анальгетической актив-

ностью, которые наравне с опиоидными анальгетиками могут применяться для купирования послеоперационной боли [2]. По сравнению с опиоидами их основные преимущества — минимальное влияние на состояние систем кровообращения и дыхания, моторику желудочно-кишечного тракта, тонус сфинктеров, отсутствие наркогенного потенциала. НСПВП подавляют синтез ПГЕ₂ не только на периферии, в зоне тканевого повреждения и воспаления, но и в структурах ЦНС, оказывая анальгетическое действие [28].

Класс НСПВП представлен многочисленными препаратами, различающимися по выраженности и продолжительности анальгетического действия, характеру и выраженности побочных эффектов. Механизм противовоспалительного действия НСПВП обусловлен подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента синтеза простагландинов [16]. Было установлено существование двух изоформ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, обладающих, соответственно, физиологическим цитопротективным действием и индуцируемым провоспалительным [12]. Изофермент ЦОГ-1 постоянно присутствует во многих тканях, синтезирующих

простагландины, регулирует нормальную активность клеток, обеспечивая тем самым защиту клеток слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сосудистый гемостаз и функционирование почек. Продукция же изофермента ЦОГ-2 индуцируется только в очаге воспаления, определяя избыточное образование простагландинов провоспалительной активности. Эти данные позволили создать концепцию: эффективность и безопасность НСПВП связаны с избирательным подавлением ЦОГ-2 (табл. 2). Следовательно, НСПВП, сильнее подавляющие активность ЦОГ-1 (например, ацетилсалициловая кислота), чаще вызывают поражение ЖКТ, чем препараты, более подавляющие ЦОГ-2 или обладающие сбалансированным действием в отношении обоих ЦОГ (диклофенак натрия, кетопрофен) либо времязависимым эффектом в отношении ЦОГ-1 (ибупрофен).

Некоторые показатели фармакокинетики НСПВП приведены в таблице 3.

В настоящее время хорошо изучены **неселективные ингибиторы ЦОГ**, в особенности такие препараты, как диклофенак, кетопрофен и кеторолак, которые обладают хорошим

анальгетическим эффектом, применяются долгие годы и у которых побочные эффекты хорошо известны. *Диклофенак* — это один из часто применяемых НСПВП, хорошо себя зарекомендовавший в разных областях медицины, в т. ч. и для послеоперационного обезболивания [10]. Диклофенак представлен в широком спектре лекарственных форм — раствор для инъекций в ампулах (3 мл — 75 мг), таблетки (50 мг), таблетки продленного действия (100 мг), свечи (50 мг). Это позволяет выбрать удобную форму для больных разного профиля. Быстрый и мощный анальгетический эффект (15—30 мин после введения препарата), длительная эффективная анальгезия (до 12 ч) являются основой того, что его достаточно широко используют для послеоперационного обезболивания. С оглядкой на известные для диклофенака противопоказания можно достаточно безопасно его использовать как компонент послеоперационного обезболивания. *Кеторолак (Кеторол®)* имеет выраженную анальгетическую активность. Выпускается в виде раствора для инъекций (ампулы 30 мг) и в виде таблеток (10 мг). Суточная доза при внутримышечном и внутривенном введении не должна превышать 90 мг. Начало обезболивающего действия отмечается через 30 мин после внутримышечного введения, а его максимальный уровень достигается через 1—2 ч. Продолжительность анальгетического действия около 6 ч. Препарат представляет собой рацемическую смесь S- и R-форм. Кеторолак (Кеторол®) обладает выраженной анальгетической активностью, прежде всего за счет S-формы. Отмечено увеличение частоты геморрагических осложнений, связанных с подавлением кеторолаком ЦОГ-1 [43]. Есть данные, что ulcerогенное действие кеторолака выше, чем у других НПВП, и возрастает с увеличением дозы, поэтому принято применять этот препарат не более нескольких дней [37]. Учитывая высокую аналь-

гетическую активность и временные ограничения терапии, он наиболее показан как средство послеоперационного обезболивания.

Кетопрофен привлекает клинициста целым рядом преимуществ. Весьма важно, что кетопрофен выпускается в разнообразных формах — инъекционной, таблетированной, в форме капсул, крема и в виде свечей. Разовая доза составляет 100 мг, суточная доза препарата — 300 мг. Препарат характеризуется быстрым и мощным анальгетическим эффектом, сравнимым с опиоидным, а потому находит оправданное применение в хирургической практике при подготовке к операции и в послеоперационном периоде. Кетопрофен отличается коротким периодом полувыведения (1,5—2 ч), исключая кумуляцию. Кетопрофен не оказывает угнетающего воздействия на кроветворение.

Препарат хорошо себя зарекомендовал при борьбе с острой болью [3]. Данные метаанализа Cochrane [18] показывают результаты однократного приема кетопрофена в дозе 25—100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали достаточно высокую эффективность препарата Karvonen (2008) использовал у 60 больных, перенесших ортопедические операции, кетопрофен в дозе 300 мг/сут. Группы сравнения составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол 4 г/сут. Критерием эффективности, кроме снижения выраженности боли, было наличие опиоидсберегающего эффекта. Средняя доза фентанила в группе кетопрофена была на 22% меньше по сравнению с группой плацебо и на 28% меньше в сравнении с группой парацетамола [39]. Сравнительное исследование эффективности различных вводимых внутримышечно НПВП в послеоперационном периоде после холецистэктомии, аппендэктомии и герниото-

мий показало преимущества кетопрофена перед диклофенаком и кеторолаком при лучшей переносимости: частота побочных эффектов составила при применении кетопрофена 4%, диклофенака — 31% и кеторолака — 14% [4].

Декскетопрофен — правовращающий энантиомер кетопрофена. Было доказано, что эффекты кетопрофена в отношении изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 связаны с его правовращающим энантиомером (декскетопрофен), в то время как его левовращающий энантиомер лишен подобной активности [46]. Выделение активного изомера приводит к большей эффективности препарата и снижению частоты побочных эффектов [46].

Препарат показал свой хороший анальгетический эффект при острой боли, в т. ч. и послеоперационной [31, 57].

H. Zippel (2006) оценил эффективность декскетопрофена и кетопрофена после больших ортопедических вмешательств — тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов — препараты показали одинаковую анальгетическую активность [62]. В этом исследовании до 90% пациентов после ортопедических вмешательств получали резервные обезболивающие средства (препараты парацетамола и опиаты), что говорит о необходимости применения у таких пациентов мультимодального подхода к анальгезии [55].

При длительном приеме НСПВП у пациентов с остеоартрозом коленного сустава отмечалась лучшая переносимость декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном спустя 3 недели терапии [19]. Результаты многоцентрового исследования показали, что риск развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении декскетопрофена был ниже по сравнению с таковым кетопрофена [42]. *Лорноксикам* неизбирательно ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и

ЦОГ-2). Как и другие оксикамы, обладает выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами, но в отличие от других препаратов этой группы, он имеет более короткий период полувыведения (3–5 ч), что снижает частоту развития побочных эффектов, связанную с длительным нахождением препаратов в плазме крови [56, 50]. Результаты сравнительных исследований свидетельствуют о том, что в раннем послеоперационном периоде эффективность лорноксикама сравнима с таковой у парекоксиба и превышает эффективность кетопрофена [40, 53].

В одном из исследований пациенты после тотальной артропластики коленного сустава в условиях эндотрахеальной анестезии получали в послеоперационном периоде КПА морфином, при этом в одной из групп пациенты получали лорноксикам 16 мг в/в до операции и 8 мг спустя 12 и 24 ч после нее, а пациенты другой группы — плацебо [33]. В группе лорноксикама общее количество потребленного морфина было меньше на 46% по сравнению с контрольной группой. Соответственно, существенно ниже было и число нежелательных явлений, связанных с опиатом [33]. Для эффективной послеоперационной анальгезии дозы лорноксикама должны быть равны или превышать 8 мг [48].

С внедрением в клиническую практику **селективных ингибиторов циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2)** были связаны большие ожидания. В настоящее время используют целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб, а также **преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2** мелоксикам и нимесулид. Исходя из особенностей механизма их действия, селективные ингибиторы ЦОГ-2 должны иметь целый ряд преимуществ перед остальными НСПВП [6]. Имея хороший анальгетический потенциал, они не подавляют физиологическую продукцию простагландинов тканями, тем са-

мым имея сниженный ulcerогенный эффект, минимальный нефротоксический эффект и отсутствие влияния на тромбоцитарное звено гомеостаза.

Однако, несмотря на то что ЦОГ-2 играет важную роль в сенситизации к болевым стимулам во время острого послеоперационного воспаления, нельзя забывать о значении ЦОГ-1 спинного мозга в развитии послеоперационной боли [63].

Выявились также и существенные недостатки этой группы препаратов. В ряде исследований было отмечено повышение риска развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, получавших селективные НСПВП. Эти препараты имеют тромбогенную активность [3] — угнетают продукцию эндотелиального простациклина, сохраняя при этом синтез тромбосана тромбоцитами, а также способность к их агрегации [6]. По этой причине в 2004 г. компания-производитель отозвала с рынка **рофекоксиб**, который не без успеха применялся для послеоперационного обезболивания [17, 27].

Целекоксиб — селективный ингибитор ЦОГ-2. В исследовании Y. Huang (2008), проведенном у пациентов с тотальным протезированием коленного сустава в условиях спинальной анестезии и послеоперационной КПА морфином, одна группа получала целекоксиб 200 мг за 1 ч до операции и каждые 12 ч в течение 5 дней. Вторая группа получала плацебо. Потребление морфина было меньшим в группе целекоксиба (15,1 мг), чем в группе плацебо (19,7 мг). В течение 48 часов оценка по ВАШ оставалась ниже в группе целекоксиба. В этой группе подвижность в коленном суставе была выше в течение 3 послеоперационных дней. Различий по объему послеоперационной кровопотери между группами не было [30].

Эторикоксиб — относительно новый препарат, относящийся к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Назна-

ченный за 1 час до оперативных вмешательств на щитовидной железе, проводимых в условиях КЭТА, потребление наркотического анальгетика (оксикодона) в течение первых шести часов после операции не отличалось от группы плацебо, но в последующие 7—24 ч послеоперационного периода пациенты потребляли в 2 раза меньше парацетамола/кодеина, чем в группе плацебо [58].

Парекоксиб продемонстрировал равную эффективность с кеторолаком в челюстно-лицевой хирургии [44]. Используемый для борьбы с абдоминальной послеоперационной болью, парекоксиб хотя и снижал количество морфина при КПА, но не способен был улучшить обезболивание и уменьшить связанные с использованием опиатов побочные эффекты [59]. При лапароскопических операциях этот препарат показал сходный с 30 мг кеторолака анальгетический эффект [20].

Мелоксикам селективно ингибирует ЦОГ-2, регулируя синтез ПГ в очаге воспаления. В значительно меньшей степени снижает активность ЦОГ-1. Важной особенностью мелоксикама, применяемого в терапевтических концентрациях, является то, что он не оказывает влияния на время кровотечения и агрегацию тромбоцитов [51]. При назначении в высоких дозах, длительном применении и индивидуальных особенностях организма селективность может снижаться [24]. Применение парентеральной формы мелоксикама позволяет быстро достигать необходимой концентрации препарата в крови и представляет возможность лечения острой боли различного генеза [26].

В исследованиях, проведенных на животных, использование мелоксикама перед оперативным вмешательством было эффективным и безопасным для купирования боли в послеоперационный период [47]. В клинических исследованиях у пациентов, перенесших абдоминаль-


ТАБЛИЦА 4. Нежелательные явления при терапии НСПВП

Гастропатия	Диспепсия, тошнота, вздутие живота, боли в желудке, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, понос или запор; потеря аппетита, рвота
Нарушения коагуляции	Снижение агрегации тромбоцитов, усиление кровоточивости
Нефротоксичность	Снижение почечной перфузии и клубочковой фильтрации, задержка жидкости, гиперкалиемия
Нарушения ЦНС	Головная боль; головокружение, сонливость, нарушение внимания, депрессия и психические расстройства
Аллергические реакции	Кожная сыпь, бронхоспазм
Прочие	Токсические изменения костного мозга, нарушения зрения, слуха, функций печени, синдром Стивенса — Джонсона, синдром Лайела, эритродермия, выпадение волос, пурпура

ную гистерэктомию, показатели ВАШ и потребность в морфине снижались после дооперационного введения мелоксикама [13].

Особого внимания заслуживает **безопасность применения НСПВП** различных классов. **Нежелательные явления**, связанные с приемом НСПВП (табл. 4), в основном описаны при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Нежелательные эффекты включают в основном реакции со стороны ЖКТ, ЦНС, аллергические реакции; возможны также нарушения зрения, слуха, функций печени и почек, синдром Стивенса — Джонсона, синдрома Лайела и др. [3]. Кроме того, использование специфических ингибиторов ЦОГ-2 может повлечь за собой большой риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а именно артериальной гипертензии, ОНМК, инфаркта миокарда, отеков нижних конечностей [45]. С. Varas-Lorenzo с соавт. привел результаты метаанализа 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений для разных НСПВП. Минимальный риск ИМ был выявлен для naproxen (отношение шансов (ОШ) — 1,06) и celecoxib (ОШ — 1,12); для диклофенака этот показатель составил 1,38 [60].

Castellsague и соавт. провели метаанализ 28 эпидемиологических работ (1980—2011), в которых оценивалось развитие ЖКТ-осложнений при использовании разных НСПВП. Наименьший риск был отмечен для celecoxib, aceclofenac и ibuprofen. Существенно выше опасность была при использовании диклофенака, мелоксикама и нимесулида. Кетопрофен, naproxen и indometacin были определены как препараты с наибольшим риском по развитию желудочно-кишечных осложнений [25].

Гарантией безопасности при терапии НСПВС является тщательный сбор анамнеза (гастрит, язвенная болезнь, бронхиальная астма, болезни печени и почек, кровотечения, явления непереносимости НСПВП) и данных клинического и лабораторного обследования. При наличии в анамнезе данных о каком-то из этих патологических состояний, подтверждающих их результаты обследования, НСПВП для лечения острой и хронической боли не должны применяться. Должна осуществляться их замена неопиоидным анальгетиком другого ряда, безопасным для данного пациента (парацетамол, метамизол) [11].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется т. н. **предупреждающей (pre-emptive) анальгезии**. Концепция предупрежда-

щей анальгезии основана на том, что обезболивание, предвосхищающее болевое воздействие, предупреждает (частично или полностью) последующую боль [38]. Глубокая соматическая боль способна вызвать длительные изменения возбудимости спинного мозга; в этом случае для обезболивания необходимы большие дозы опиоидов. Изменения в ноцицептивной системе могут быть предупреждены назначением анальгетиков до хирургического вмешательства.

Предупреждающая анальгезия способна предотвратить гипертоническую реакцию ЦНС, снижая потребность в анальгетиках в послеоперационном периоде. Возможно, такая анальгезия подавляет развитие нейрональной пластичности, которая имеет определенное значение при нейропатической боли.

По данным литературы, выраженный эффект предупреждающей анальгезии отмечается только для использования эпидуральной анальгезии, местной периферической инфильтрации, и применения НСПВП [21]. Часто с этой целью применяется кетопрофен, причем показано, что кетопрофен оказывает выраженный анальгетический эффект при использовании как до, так и после операции [41]. Seymour et al. при сравнении различных НПВС при послеоперационной анальгезии было

отмечено что 1 000 мг парацетамола ($1/4$ высшей суточной дозы) было аналогично по эффективности 25 мг кетопрофена ($1/12$ суточной дозы) [32].

Для предупреждающей анальгезии важным является введение нестероидного противовоспалительного препарата еще до основного болевого воздействия, т. е. до начала хи-

рургического вмешательства (за 30—40 мин). При проведении регионарной анестезии нестероидный противовоспалительный препарат должен вводиться до начала манипуляций, связанных с проведением этого вида анестезиологического пособия.

Таким образом, в настоящее время существует большое разнообразие

НСПВП различных групп, которые должны применяться, в т. ч. и для периоперационной анальгезии. Учитывая объем операционной травмы, выраженность болевого синдрома, наличие сопутствующей патологии у пациента и анальгетический потенциал препарата, возможно реализовать принцип индивидуализации обезболивания.



ИСТОЧНИКИ

1. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезбоживание. М.: Медицина, 1997, 280 с.
2. Карпов И.А., Овечкин А.М. Современные возможности оптимизации послеоперационного обезбоживания в абдоминальной хирургии. *Боль*, 2005, 1, 15–20.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
4. Кириенко П.А., Гельфанд Б.Р., Леванович Д.А. и др. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезбоживания. *Consilium medicum. Хирургия*. 2002. 2.
5. Кириенко П.А. Использование кетопрофена для послеоперационного обезбоживания больных, перенесших вмешательства на венах нижних конечностей. *Флебология*, 4, 2008, 68–72.
6. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 1, 2006, 61–75.
7. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания для врачей. М., 2005. 78 с.
8. Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В., Береснев В.А. и др. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии. Проблема выбора. *Анестезиол. и реаниматол.*, 2006, 4, 12–16.
9. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии. *Анест. и реаниматол.* 1998. 5. 11–15.
10. Осипова Н.А., Берснев В.А., Петрова В.В. Мультиmodalная системная фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома. *Новости медицины и фармации*, 17(224) 2007.
11. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека*, 6 (121) 2006.
12. Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанец И.А. Современные аспекты рационального обезбоживания в медицинской практике. Киев: Морион, 2000: 6–12.
13. Akarsu T, Karaman S, Akercan F et al. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin. Exp. Obst. Gynecol.* 2004. 31. 133–136.
14. Breivik H. Postoperative pain management. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*. 1995. 9. 403–585.
15. Breivik H. Postoperative pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia. Pain 2002 an Updated Review. IASP. Press. Seattle, 2002, 337–349.
16. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009, 22: 588–593.
17. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KL et al. Effects of perioperative administration of a selective COX 2 inhibitor of pain management and recovery of function after knee replacement. *JAMA* 2003; 290: 2411–2418.
18. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R. Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Oct 7; (4): CD007355.
19. Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M et al. Comparison of dextketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee *J. Clin. Pharmacol.* 1998. 38 (12 Suppl.): 74–80.
20. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeCompte D, Kuss ME, Dhadda SS, Hubbard RC. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology*. 2002 Aug; 97(2): 306–14.
21. Ballantyne J. Pre-emptive analgesia: an unsolved problem. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 14(5):499–504, October 2001.
22. Dolin S., Cashman J. *Br. J. Anaesth.* 2002. .89. 409–423.
23. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain *Br. J. Anaesth.* 1991. 66. 703–712.
24. Davies NM, Skjoldt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam *Clin. Pharmacokinetic*. 1999. 36. 115–126.
25. 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). *Drug Saf.* 2012; 35 (12): 1127–1146.
26. Euler-Ziegler L, Velicitat P, Bluhmki E, Turck D, Scheuerer S, Combe B. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res.* 2001 Mar; 50 Suppl 1:S5–9.
27. Feng Y, Ju H, Yang B, An H. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement. *J Pain* 2008; 9:45–52.
28. Geisslinger G, Yaksh L. Spinal actions of cyclooxygenase isozyme inhibitors. Proceedings of the 9th World Congress on

- Pain, 1999, Vienna, Austria, IASP Press, Seattle 1999, 777–85.
29. Hopf H, Weitz J. Postoperative pain management. *Arch. Surg.* 1994. 129(2); 128–32.
30. Huang YM, Wang CM, Wang CT et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty: a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 77.
31. Hanna MH, Elliot KM, Stuart-Taylor ME et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003. 55. 126–33.
32. Hyllested M., S. Jones JL. Pedersen and H. Kehlet Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review *British Journal of Anaesthesia*, 2002, 88, 2 199–214.
33. Inan N, Ozcan N, Takmaz SA, Ozcan A, Erdogan I, Baltaci B. Эффективность лорноксикама в обеспечении послеоперационной анальгезии после тотальной артропластики коленного сустава. 2012.
34. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anesth* 2001; 87; 62–72.
35. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003. 362. 1921–8.
36. Kehlet H. Effects postoperative pain relief on Outcome. Pain 2005– an Updated Review. IASP. Press. Seattle, 2005, 277–281.
37. Kehlet H, Dahl JB. Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? *Drugs* 1992; 44: 38–41.
38. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad *Anesth Analg* 2005; 100.
39. Karvonen S, Salomkiki T, Olkkola K. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008, 30 (9): 703–706.
40. Karaman S, Gunusen I, Uyar M, Firat V. The effect of preoperative lornoxicam and ketoprofen application on the morphine consumption of postoperative patient-controlled analgesia. *J. Int. Med. Res.* 2006. 34. 168–175.
41. Likar R, Krumpholz R, Mathiaschitz K, Pipam W, Burtscher M, Ozeovic G, Breschan C, Bernatzky G, Sittl R. The preemptive action of ketoprofen. Randomized, double-blind study with gynecologic operations *Anaesthesist.* 1997 Mar; 46(3): 186–90.
42. Laporte JL, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004. 27(6). 411–20.
43. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, non-steroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 98: 1497–1502.
44. Mehlisch DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC. Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep; 61(9): 1030–7.
45. McQuay H, Moore RA. Side effects of COX-2inhibitors and other NSAIDs. Proceeding of 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management. 24. Eds. J.O.Dostrovsky, D.B.Carr., M.Koltzenburg. IASP Press, Seattle. 2003; 499–510.
46. Mauleon D, Artigas R, Garcia ML et al. Preclinical and clinical development of dexketoprofen trometamol. *Drugs.* 1996. 52, Suppl. 5. 24–46.
47. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, Mc Donell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am. J. Vet. Res.* 2001. 62. 882–888.
48. Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Bugge C, Branebjerg PE, Ersboll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J. Clin. Pharmacol.* 1995. 35. 606–614.
49. Owen H, McMillan V, Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. *Pain.* 1990. 41. 303–309.
50. Olkkola KT, Brinnetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin. Pharmacokinet.* 1994. 26. 107–120.
51. Ogino K, Saito K, Osugi T, Satoh H. Ogino K, Meloxicam (Mobic): a review of its pharmacological and clinical profile. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2002 Dec; 120(6): 391–7.
52. Puig MM, Montes A, Marrugat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 Apr; 45(4): 465–70.
53. Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis PT, Pattas M, Kremastinou F, Katergiannakis V, Manouras A, Georgiou L. Parecoxib vs lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006. 29. 1–5.
54. Rygnestad T, Borchgrevink PC, Eide E. Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organization of the treatment, effect and side-effects in 2000 consecutive patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41; 868–76.
55. Rorarius MGF, Baer GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain relief. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 1994, 7. 358–62.
56. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drug Today.* 2000. 36. 55–76.
57. Sanchez-Carpena J, Sesma-Sanchez J, Sanchez-Juan C et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrrone in the treatment of renal colic. *Clin. Drug Invest.* 2003. 23. 139–52.
58. Smirnov G, TerKvK M, Tuomilehto H et al. Etoricoxib for pain management during thyroid surgery: a prospective, placebo-controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 92–97.
59. Tang J, Li S, White PF, Chen X, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology.* 2002 Jun; 96(6): 1305–9.
60. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2013; 22: 559–570.
61. Yeager M, Glass D, Neff R, Brick-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology.* 1988. 73. 729–736.
62. Zippel H, Wagenitz A, *Clin. Drug Invest.* 2006; 26(9): 517–528.
63. Zhu X, Conklin D, Eisenach JC. Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain. *Pain.* 2003 Jul; 104(1–2): 15–23.