

# Послеоперационная боль: предотвращение или лечение последствий?

К.м.н. М.А. Страхов<sup>1,2</sup>, член-корр. РАН Н.В. Загородний<sup>3,4</sup>, профессор К.А. Егиазарян<sup>1</sup>, М.Н. Плужникова<sup>2</sup>, Н.В. Овчаренко<sup>1</sup>, Т.Г. Гаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

<sup>3</sup>ФГАУ ВО РУДН, Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Послеоперационная боль остается важной проблемой как для хирургов, так и для их пациентов. Вопрос оптимизации послеоперационного обезболивания является актуальным с точки зрения скорейшего решения клинических задач, минимизации осложнений и побочных эффектов медикаментозной поддержки. В настоящее время актуальна концепция мультимодальной анальгезии — комбинирования нескольких лекарственных средств, различающихся по точкам приложения, но обладающих однонаправленным воздействием на механизмы реализации боли и уменьшение местного гормонального ответа на повреждение. Такой подход позволяет достичь максимального анальгетического эффекта при меньших дозах конкретных лекарственных препаратов. При этом снижаются дозозависимая частота и выраженность побочных эффектов.

Лекарственные средства с механизмами воздействия как на периферическое, так и на центральное звено болевой паттерна являются на сегодняшний день препаратами выбора. Основные компоненты в схемах мультимодального обезболивания — нестероидные противовоспалительные препараты. В качестве примера можно привести препарат Кетонал® (ЗАО «Сандоз»), который в сочетании с другими анальгетическими препаратами, а также при монотерапии способен быстро купировать выраженный болевой синдром с минимальными побочными явлениями, что делает его важным компонентом различных схем послеоперационного ведения.

**Ключевые слова:** послеоперационная боль, хронизация боли, психофизиология боли, кетопрофен, Кетонал.

**Для цитирования:** Страхов М.А., Загородний Н.В., Егиазарян К.А. и др. Послеоперационная боль: предотвращение или лечение последствий? РМЖ. 2019;2:3–7.

## ABSTRACT

Postoperative pain: prevention or treatment of consequences?

M.A. Strakhov<sup>1,2</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>3,4</sup>, K.A. Yeghiazaryan<sup>1</sup>, M.N. Pluzhnikova<sup>2</sup>, N.V. Ovcharenko<sup>1</sup>, T.G. Gaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Federal Research and Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow

Postoperative pain remains an important problem for both surgeons and their patients. Optimization of postoperative analgesia is an important issue in terms of achieving clinical goals as soon as possible and minimizing complications and side effects of medication support. At present, the concept of multimodal analgesia is relevant, based on the combination of several drugs that differ in terms of their application points, but have an unidirectional effect on the mechanisms of pain realization and reduction of local hormonal response to the injury. This approach allows to achieve maximum analgesic effect at lower doses of specific drugs. At the same time, the dose-dependent frequency and severity of side effects of drugs decrease.

Medicines that implement the mechanisms of influence on both the peripheral and the central link of the pain pattern are now drugs of choice. The main component in the schemes of multimodal anesthesia are non-steroidal anti-inflammatory drugs. As an example, we can cite Ketonal® (SJSC "Sandoz"), which in combination with other analgesic drugs, as well as in monotherapy, is able to quickly relieve severe pain syndrome and minimal side effects, which makes it an important component of various schemes of postoperative management.

**Keywords:** postoperative pain, chronization of pain, psychophysiology of pain, ketoprofen, Ketonal.

**For citation:** Strakhov M.A., Zagorodniy N.V., Yeghiazaryan K.A. et al. Postoperative pain: prevention or treatment of consequences? RMJ. 2019;2:3–7.

## ВВЕДЕНИЕ

Боль по определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) — это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением и описываемое в терминах этого повреждения» [1]. Болевой синдром в послеоперационном периоде по сей день остается одной

из приоритетных проблем ведения пациентов, т. к. он ухудшает прогноз восстановления и снижает комплаентность, поэтому для хирурга контроль боли — первостепенная задача после операции. Также следует помнить, что некупированный болевой синдром часто переходит в хроническую боль, лечение которой тяжелее, дольше и дороже. Вопрос оптимизации послеоперационного обезболивания

является актуальным с точки зрения скорейшего решения клинических задач, минимизации осложнений и побочных эффектов.

На примере группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) мы оценили риски послеоперационных осложнений и побочных эффектов от медикаментозного лечения и продемонстрировали возможность оптимизировать выбор лекарственной поддержки.

Анализ литературных источников показал, что к неадекватному обезболиванию приводит множество факторов, включая недостаточную информированность медицинского персонала о принципах анальгетической терапии, опасение побочных эффектов лекарственных препаратов и недостаточную предоперационную подготовку пациента [2]. Послеоперационное обезбоживание во многом определяет эффективность хирургического лечения. Внедрение новых подходов при ведении больных, прежде всего программы ускоренного выздоровления (ПУВ) после хирургических вмешательств, диктует повышенные требования к послеоперационному обезболиванию и подразумевает минимизацию стрессовой реакции организма на хирургическую агрессию на всех этапах периоперационного периода [3]. Таким образом, предотвращение болевого синдрома и его купирование имеют ключевое значение для адекватного ведения пациента в послеоперационном периоде.

## Концепция мультимодальной аналгезии

Несмотря на то, что боль представляет собой адекватный ответ организма на хирургическое вмешательство, она является основным раздражающим и утяжеляющим элементом хирургического лечения, создает психоэмоциональный дискомфорт у пациента, а также стимулирует активность симпатико-адреналовой системы, повышает риски инфекционных, кардиоваскулярных и респираторных осложнений, что негативно влияет на процесс выздоровления [4]. Хронизация послеоперационной боли возникает у 2–10% пациентов, влечет снижение у них качества жизни даже после восстановительного периода [5].

Традиционно контроль операционной и послеоперационной боли основывался на применении опиоидных анальгетиков центрального действия. При их внутримышечном, внутривенном и подкожном введении эффективность обезбоживания низка, т. к. анальгетические дозы препаратов сопряжены с депрессией дыхания и другими побочными эффектами, которые замедляют процессы послеоперационной реабилитации и восстановления функций организма пациента. В настоящее время ПУВ предусматривает минимизацию использования опиоидных анальгетиков [6], но полностью отказаться от них после травматичных операций вряд ли возможно.

Актуальная сейчас концепция мультимодальной аналгезии основана на комбинировании нескольких лекарственных средств, различающихся по точкам приложения, но обладающих однонаправленным воздействием на механизмы реализации боли и уменьшение местного гормонального ответа на повреждение [7]. Такой подход позволяет достичь максимального анальгетического эффекта при меньших дозах конкретных лекарственных препаратов. При этом снижаются дозозависимая частота и выраженность побочных эффектов. Так, местные анестетики прицельно блокируют болевые рецепторы, противовоспалительные препараты уменьшают выработку медиаторов

воспаления, а такие препараты, как кетамин, габапентин и прегабалин, вызывают аналгезию, воздействуя на специфические нейротрансмиттеры [8].

В послеоперационном периоде необходимо решить ряд задач: повышение качества жизни пациента, снижение частоты послеоперационных осложнений и ускорение реабилитации после оперативного вмешательства [9]. Взаимосвязь этих проблем с болевым синдромом позволяет говорить о периоперационном обезболивании.

Периоперационное обезбоживание начинают с премедикации, которая на протяжении ряда лет подразумевала введение опиоидов. Вместе с тем назначение наркотического анальгетика подчас приводит к избыточной седации в послеоперационном периоде, которую считают значимым фактором возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции, что, в свою очередь, затягивает сроки реабилитации хирургических пациентов. Для уменьшения совокупной дозы наркотических анальгетиков эти препараты можно исключить из премедикации, подобрав им замену. Аналогичный подход выработан в отношении назначения другого компонента премедикации — анксиолитика, применение которого сопровождается ухудшением психомоторных функций. В контексте мультимодального обезбоживания до операции можно использовать НПВП, дополняя эффект ненаркотической премедикации программами психологической подготовки больных к операции с целью снижения уровня тревожности [10].

В послеоперационном периоде болевые ощущения могут в значительной степени нивелировать успех оперативного вмешательства и создавать проблемы для реабилитации. Общеизвестен тот факт, что послеоперационный болевой синдром ухудшает результаты лечения. В повседневной практике за рубежом для стандартизации процедуры послеоперационного обезбоживания клиницисты чаще всего используют рекомендации. В качестве примера можно привести 3-е издание рекомендаций Австралийского и Новозеландского общества анестезиологов (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2010) и обновленные рекомендации Американского общества анестезиологов (An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management — ASA, 2012). Чаще всего для мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде используют опиоиды, неопиоидные анальгетики (НПВП), неопиоидные анальгетики центрального действия (парацетамол, нефопам), местные анестетики, адьювантные препараты [11].

## Эффективность НПВП в послеоперационном обезболивании

Основным компонентом в схемах мультимодального обезбоживания являются НПВП. В рекомендациях ASA по послеоперационному обезболиванию подчеркивается, что в отсутствие противопоказаний всем пациентам следует назначать НПВП, причем схема и выбор конкретного лекарственного средства должны быть индивидуализированы [12]. Механизм действия НПВП связан с ингибированием циклооксигеназы 1 и 2 типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), это приводит к подавлению синтеза простагландинов и, следовательно, к уменьшению воспалительной реакции. В результате снижается сенситизация периферических ноцицепторов. На основании этого НПВП можно рассматривать

как препараты патогенетической терапии острой боли. Использование лекарственных средств группы НПВП как компонента мультимодального обезболивания позволяет снизить потребность в опиоидах и, соответственно, частоту послеоперационной тошноты и рвоты, уменьшить степень седации, обеспечить раннюю мобилизацию и энтеральное питание [9, 11]. С учетом патофизиологии болевого синдрома НПВП целесообразно назначать за 30–40 мин до начала операции. Такой подход позволяет уменьшить интенсивность послеоперационной боли и оказать опиоидсберегающее действие НПВП. В РФ наиболее распространены ингибиторы ЦОГ-1 — кетопрофен, кеторолак, диклофенак. Назначая их, необходимо учитывать побочные эффекты, особенно при наличии предрасполагающих факторов. Использование НПВП может быть ассоциировано с нефротоксичностью (особенно у пожилых людей при наличии гиповолемии), кардиотоксическими и ulcerогенными эффектами [13].

Парацетамол традиционно относят к препаратам центрального действия, он подавляет активность ЦОГ-2 в головном мозге, однако в небольшой степени ингибирует ЦОГ в периферических тканях. В связи с низкой анальгетической активностью парацетамола для послеоперационного обезболивания его используют в комбинации с другими препаратами, чаще всего с НПВП. При их назначении наблюдаются повышение уровня печеночных ферментов и гепатотоксичный эффект [14, 15].

Кетопрофен — один из самых распространенных и востребованных препаратов для послеоперационного обезболивания, зарегистрированных в России. Он был синтезирован в 1968 г. [16] и успел зарекомендовать себя как надежное средство для применения в хирургии. Кетопрофен принадлежит к производным пропионовой кислоты, обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием [17]. Механизм действия кетопрофена основан на ингибировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицин и тромбоксан. В отличие от других НПВП, кетопрофен уменьшает также активность фермента липоксигеназы (ЛОГ) [18], оказывая таким образом комплексное действие на ЦОГ и ЛОГ пути каскада боли и воспаления. Кроме того, он обладает антибрадикининной активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны, снижает выделение цитокинов и активность нейтрофилов [17, 18]. Кетопрофен не оказывает отрицательного воздействия на хрящевую ткань [17] и репаративные процессы в костной ткани [19]. В большинстве исследований кетопрофен в послеоперационном периоде использовался в составе мультимодальной аналгезии [6].

По результатам сетевого метаанализа, проведенного Moore et al. в 2018 г., кетопрофен в дозировке 100 мг продемонстрировал наивысший уровень эффективности для купирования острой послеоперационной боли со средними показателями индекса NNT (number need to treat, показывает число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо), равными 2,0–2,1 [20]. А в дозировке 200 мг при внутривенном введении показал сопоставимую с морфином эффективность в послеоперационном периоде у пациентов после протезирования тазобедренного и коленного суставов. Нежелательные явления (НЯ) отмечались только у пациентов, получавших морфин [19]. В сравнительном исследовании Jokhio et al. установили, что кетопрофен имеет боль-

ший обезболивающий эффект у большинства пациентов с острой болью при ревматических заболеваниях и травмах, чем диклофенак [21]. В метаанализе, включившем 14 РКИ (968 пациентов получали кетопрофен, 520 — плацебо), оценили эффективность однократного применения кетопрофена в диапазоне доз 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Для оценки эффективности аналгезии использовали индекс NNT. В исследовании этот индекс был равен 2,4–3,3, что говорит о высокой эффективности препарата [21]. Кетопрофен продемонстрировал высокую анальгетическую активность у пациентов, перенесших достаточно травматичные ортопедические хирургические вмешательства (эндопротезирование крупного сустава). Важно, что использование препарата позволило существенно уменьшить дозу опиатов, которые также назначались пациентам.

Особенности фармакологических свойств молекулы кетопрофена позволили создать широкий спектр лекарственных форм для использования в различных клинических ситуациях, при которых в принципе возможно использование НПВП. Так, кетопрофен под торговым наименованием Кетонал® (ЗАО «Сандоз») выпускается в виде: раствора для внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения; стандартных пероральных форм — таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 100 мг и капсул 50 мг; капсул Кетонал® ДУО с модифицированным высвобождением; ректальных свечей (суппозитории, 100 мг) и форм для местного применения (крем 5% и гель 2,5%). Многообразие лекарственных форм препарата Кетонал® создает широкие возможности для выбора способа лечения пациента при различных клинических ситуациях. Например, для быстрого купирования острой боли целесообразно проводить ступенчатую терапию, начиная с инъекционной формы с последующим переходом на пероральные формы [22].

Молекула кетопрофена имеет низкую молекулярную массу и высокую липофильность, что обуславливает быструю абсорбцию, простой метаболизм, быстрое прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и высокую антиноцицептивную активность [16]. Кетопрофен относится к числу НПВП с коротким периодом полувыведения, ему не свойственны накопление токсичных метаболитов и кумуляция, которыми могут обладать препараты с длительным периодом элиминации из организма.

Такие биохимические особенности, как липофильность и относительно небольшие размеры молекулы, позволяют препарату легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную ткань при артрите), создавая там высокую концентрацию действующего вещества [23, 24]. Проникая в синовиальную жидкость, кетопрофен достигает концентрации, равной 30% концентрации в плазме крови. Описаны механизмы диффузии кетопрофена через ГЭБ и его центральное антиноцицептивное действие. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и цереброспинальной жидкости. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой ЦОГ-2, но и с иными механизмами, в частности с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [25, 26].

Выраженность анальгетического эффекта при в/м введении кетопрофена продемонстрирована в сравнительном исследовании Shah et al. (2003) у пациентов по-

сле оперативных вмешательств. В данном исследовании оценивалась выраженность обезболивающего действия кетопрофена (100 мг в/м) в его сравнении с диклофенаком натрия (75 мг в/м) у 100 пациентов в послеоперационном периоде в течение трех дней. Обезболивающий эффект при назначении обоих препаратов наступал в течение 15–30 мин, однако, по данным исследования, кетопрофен превосходил диклофенак по выраженности раннего реагирования — через 15–20 мин (в 92% случаев при применении кетопрофена и в 84% случаев при применении диклофенака). Это исследование продемонстрировало также, что при применении кетопрофена индуцированная продолжительность обезболивающего эффекта сохраняется до 12 ч, с большей частотой развивается обезболивающий эффект, чем при применении диклофенака, и наблюдается меньший процент пациентов, нуждающихся в дополнительных дозах опиоидных препаратов. Таким образом, кетопрофен по сравнению с диклофенаком натрия показал более мощное болеутоляющее действие [26, 27].

Работа Karvonen et al. является примером успешного применения кетопрофена в хирургической практике. В этом исследовании кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован у 60 больных, перенесших ортопедические операции (максимальная суточная доза, согласно инструкции препарата, составляет 200 мг [17]). Контроль составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол в дозе 4 г/сут. Критерием эффективности, кроме снижения выраженности боли, было опиоидсберегающее действие, которое определялось необходимой для стойкой анальгезии дозой фентанила. Опиоидсберегающий эффект был отмечен лишь в группе кетопрофена: средняя доза фентанила здесь оказалась на 22% меньше, чем в группе плацебо, и на 28% меньше, чем в группе парацетамола [26, 28].

## ОЦЕНКА РИСКОВ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ НПВП

Применение НПВП ассоциировано с рядом НЯ, наиболее частые и значительные из которых связаны с пищеварительной системой (диспепсия: тошнота, метеоризм, диарея или запор, рвота, снижение или повышение аппетита; боль в животе, стоматит, сухость во рту) и НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии, тромбоэмболические осложнения и сердечная недостаточность) [26].

Кетопрофен, как и все другие НПВП, способен вызывать специфические для своего класса НЯ, что следует учитывать при его назначении. При этом одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований показало относительно низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при назначении кетопрофена. Эта работа финских ученых А. Helin-Salmivaara et al. основана на оценке причин развития 9191 случая кровотечений, язв и перфорации, отмеченных за период 2000–2004 гг. Согласно полученным результатам вероятность развития ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена была ниже, чем при использовании диклофенака: ОШ 3,7 и 4,2 соответственно [29].

Уменьшение количества НЯ со стороны ЖКТ и минимизация ulcerогенного действия при терапии НПВП достигаются совместным использованием ингибиторов протон-

ной помпы. Вместе с тем при наличии в анамнезе серьезной патологии (кровотечения, перфорации, язвенной болезни) длительная терапия с применением НПВП в высоких дозах требует постоянного наблюдения врача.

У пациентов, принимавших кетопрофен, определялись риски НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы в нескольких исследованиях. Низкий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании кетопрофена показан в исследовании Singh et al., которые проанализировали связь между приемом НПВП и развитием ИМ у 15 343 больных (контроль составили 61 372 человека без ИМ). По результатам исследования кетопрофен ассоциирован с наименьшим риском ИМ (ОШ 0,88) даже в сравнении с напроксеном (ОШ 1,08), который традиционно считается наиболее кардиобезопасным НПВП [26, 30].

Близкие результаты получены в исследовании Solomon et al., которые сравнили применение различных НПВП у 4425 больных с развившимся ИМ, и у 17 700 больных без развития ИМ. Результаты исследования показали, что условия приема кетопрофена в этих группах не различались: его получали 53 (1,2%) больных, у которых развился ИМ, и 190 больных, составляющих группу контроля (1,1%). Таким образом, по данным этого исследования, использование кетопрофена не повышало риск развития кардиоваскулярных катастроф [26, 31].

Подтверждают низкий кардиоваскулярный риск при использовании кетопрофена и результаты популяционного исследования финских ученых А. Helin-Salmivaara et al. Их работа была основана на сопоставлении данных о приеме НПВП 33 309 больными, перенесшими ИМ, и 138 949 здоровыми людьми. Оказалось, что кетопрофен фактически не увеличивал опасность развития кардиоваскулярной катастрофы (ОШ 1,11). Соответствующий уровень риска ИМ для многих других популярных НПВП оказался существенно выше: для диклофенака он составил 1,35, для мелоксикама — 1,25 и для нимесулида — 1,69 [26, 32].

Повышенный риск кровотечения из операционной раны — еще одно возможное осложнение применения НПВП в периоперационном периоде. Для кетопрофена этот риск относительно небольшой. По данным крупного РКИ, включавшего 11 245 больных после «больших» хирургических операций, частота послеоперационного кровотечения на фоне применения кеторолака, диклофенака и кетопрофена составила 1,1; 1,4 и 0,6% соответственно [33].

Таким образом, для быстрого купирования острой послеоперационной боли целесообразно использовать Кетонал®, обладающий высоким быстроедействием и мощным анальгетическим эффектом. В данной ситуации хорошо зарекомендовала себя ступенчатая схема лечения, когда в первые дни применяются инъекционные формы препарата, а затем для закрепления терапевтического эффекта — препарат в форме таблеток 100 мг, обеспечивающих надежный контроль боли или капсул с модифицированным высвобождением действующей субстанции Кетонал® ДУО (ЗАО «Сандоз») [34–36].

Особенности действия лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества препарата Кетонал® ДУО 150 мг связаны с содержанием в капсуле двух видов пеллет (микрогранул). Первые из них растворяются очень быстро, что обеспечивает пиковую концентрацию действующего вещества

уже через 1,0–1,5 ч после перорального приема. Второй тип микрогранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение активной концентрации кетопрофена в плазме крови в течение суток. Эта прогрессивная терапевтическая система позволяет, с одной стороны, добиться высокого быстродействия препарата, а с другой — обеспечивает удобную схему применения (1 капс./сут), что особенно важно при необходимости более длительной терапии, когда комплаентность пациента выходит на первый план [34–36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оптимальной и наиболее эффективной схемой обезболивания у послеоперационных пациентов служит мультимодальный подход, который позволяет достичь адекватного уровня анальгезии у прооперированных пациентов и минимизирует побочные эффекты лекарственных веществ за счет снижения эффективной дозы отдельных компонентов препарата. В схему мультимодальной анальгезии в пред- и послеоперационном периоде входят НПВП. В качестве примера можно привести препарат Кетонал® (ЗАО «Сандоз»), который в сочетании с другими анальгетическими препаратами, а также при монотерапии обладает ценным свойством быстро купировать выраженный болевой синдром и вызывает минимальные побочные явления, что делает его важным компонентом различных схем послеоперационного ведения пациентов.

## Литература

- Macintyre P.E., Scott D.A., Schug S.A. et al. Acute pain management: scientific evidence [Systematic reviews and meta-analyses]. 3rd edition. 2010.
- Lovich-Sapola J., Smith C.E., Brandt C.P. Postoperative Pain Control. *Surgical Clinics of North America*. 2015;95(2):301–318.
- Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. и др. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 1. Хирургия. 2015;9:4–8. [Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubaidullin R.R. et al. Accelerated recovery after surgery: a multidisciplinary problem. Part 1. *Surgery*. 2015;9:4–8 (in Russ.)].
- Khan R., Kamran A., Blakeway E. et al. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg*. 2011;201(1):122–131.
- Grosu I., de Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(2):311–327.
- Пасечник И.Н., Тимашков Д.А., Скобелев Е.И. Послеоперационное обезболивание: реалии и перспективы. *Хирургия*. 2016;7:62–66. [Pasechnik I.N., Timashkov D.A., Skobelev E.I. Postoperative pain relief: realities and perspectives *Surgery*. 2016;7:62–66 (in Russ.)].
- Nasir D., Howard J., Joshi G., Hill G. A survey of acute pain service structure and function in United States hospitals. *Pain Res. Treat*. 2011;2011:934932.
- Kodali B.S., Oberoi J. Management of postoperative pain [Systematic reviews and meta-analyses]. In: Rosenquist EW, Doucette K, editors. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate; 2014.
- Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015;IX(2):29–39. [Ovechkin A.M. Postoperative pain: state of the problem and modern trends postoperative pain. *Regional anesthesia and treatment acute pain*. 2015;IX(2):29–39 (in Russ.)].
- Lassen K., Soop M., Nygren J. et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery. *Arch Surg*. 2009;144:961–969.
- Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:47–52.
- Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116:248–273.
- Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:531–539.
- Brophy J.M., Levesque L.E., Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:189–194.
- Graham G.G., Davies M.J., Day R.O. et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21:201–232.
- Chawla G., Ranjan C., Kumar J., Siddiqui A.A. Chemical Modifications of Ketoprofen (NSAID) in Search of Better Lead Compounds: A Review of Literature From 2004–2016. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2017;15(3):154–177.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кетонал®. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=60ae5bc5-d286-4e8d-b466-7acd9e32b15d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60ae5bc5-d286-4e8d-b466-7acd9e32b15d&t=). Дата обращения: 27.02.2019. [Instructions for medical use of the medicinal Ketonal®. (Electronic source). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=60ae5bc5-d286-4e8d-b466-7acd9e32b15d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60ae5bc5-d286-4e8d-b466-7acd9e32b15d&t=). Access date 27.02.2019 (in Russ.)].
- Пиковский Ю.В., Кулик А.И., Сильвестров В.Д. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 2: 44–45. [Pikovskiy Yu.V., Kulik A.I., Silvestrov V.D. and others. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drug Ketonal (ketoprofen) in the pre-hospital conditions. *Herald intensive care*. 2004;2:44–45 (in Russ.)].
- Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–188.
- Moore R.A., Derry S., Wiffen P.J. et al. Estimating relative efficacy in acute postoperative pain: network meta-analysis is consistent with indirect comparison to placebo alone. *Pain*. 2018;159(11):2234–2244.
- Jokhio I.A., Siddiqui K.A., Waraich T et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc*. 1998;48(12):1–11.
- Пчелинцев М.В. «Три кита» препарата Кетонал (кетопрофен): универсальность молекулы, особенности клинической фармакологии и анальгетический потенциал. *Manage pain*. 2016;1:39–43. [Pchelintsev M.V. “Three whales” of the drug Ketonal (ketoprofen): the universality of the molecule, clinical pharmacology, and analgesic potential. *Manage pain*. 2016;1:39–43 (in Russ.)].
- Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):313–329.
- Diaz-Reval M., Ventura-Martinez R., Déciga-Campos M., et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol*. 2004;483(2–3):241–248.
- Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD007355.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонификация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. Медицинский совет. 2018;18:76–84. [Karateev A.E., Leela A.M., Dydykina I.S. et al. Personification of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for skeletal muscle diseases. Resolution on the results of the expert meeting of December 13, 2017. *Medical advice*. 2018;18:76–84 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
- Shah S., Soomro M., Kella U. et al. Comparative study of non-steroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain. *J Surg Pak Dec*. 2003;8:2–5.
- Karvonen S., Salomäki 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.
- Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan J Gastroenterol*. 2007;42:923–932.
- Singh S., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis, selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis*. 2006;64(suppl 3):85.
- Solomon D., Glynn R., Levin R., Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2002;162:1099–1104.
- Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27:1657–1663.
- 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;88(2):227–233. DOI: 10.1093/bja/88.2.227
- Филагова Е.Г. Кетонал: возможности ступенчатой терапии острой боли. Лечение заболеваний нервной системы. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2015;2(17):18–22. [Filatov E.G. Ketonal: possibilities of step therapy for acute pain. *Treatment of diseases of the nervous system*. 2015;2(17):18–22 (in Russ.)].
- Данилов А.В. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2013;1:8–10. [Danilov A.V. Ketonal DUO in the treatment of pain. *Effective pharmacotherapy*. *Neurology and Psychiatry*. 2013;1:8–10 (in Russ.)].
- Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал ДУО у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. *Науч.-практ. ревматология*. 2014;52(2):195–201. [Chichasova N.V., Kamalova R.G., Plaksina T.V., Popov A.A. New aspects of the treatment of chronic pain: a multicenter open clinical trial of the drug Ketonal Duo in patients with degenerative diseases of the joints. *Scientific and practical rheumatology*. 2014;52(2):195–201 (in Russ.)].