DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-5-12

УДК: 616.352.5

© Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Агапов М.А., 2021

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В АНОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: ПРОТОКОЛ ПРОСПЕКТИВНОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО-СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*ГАРМАНОВА Т.Н.¹, МАРКАРЬЯН Д.Р.¹, КАЗАЧЕНКО Е.А.², ЛУКЬЯНОВ А.М.², АГАПОВ М.А.¹*¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., д. 2 стр. 4, 119435, Москва, Российская Федерация

Реферат:

Цель: оценить эффективность кетопрофена 10 мг как метода предоперационного обезболивания, принимаемого за 2 часа до процедуры со спинномозговой анестезией для уменьшения послеоперационной боли и количества применяемых анальгетиков.

Материалы и методы: В исследование включаются пациенты нашей клиники, соответствующие следующим критериям: пациенты с аноректальными заболеваниями, которым планируется хирургическое лечение. Все участники случайным образом делятся на 2 группы: первая получает 10 мг Кетопрофена, вторая – плацебо per os за 2 часа до операции (по 72 участника в каждой группе). Всем пациентам проводится спинномозговая анестезия и соответствующее хирургическое вмешательство. Затем оцениваются первичные и вторичные конечные точки: количество принимаемых опиоидов, выраженность боли в покое и во время дефекации, длительность и частота приема других анальгетиков, частота повторных госпитализаций, качество жизни, время от операции до возвращения на работу и частота осложнений.

Обсуждение: Как было показано, мультимодальное обезболивание позволяет лучше контролировать выраженность боли и снизить потребление опиоидов у пациентов после оперативного вмешательства на аноректальной зоне. Габапентин также можно рассматривать как альтернативный подход к контролю боли, поскольку прием НПВП ограничен из-за некоторых побочных эффектов. Системный прием кеторолака с местными анестетиками продемонстрировал значительную эффективность у пациентов, перенесших аноректальную хирургию. Мы надеемся доказать эффективность мультимодальной анальгезии, в том числе превентивной, у пациентов с аноректальными заболеваниями, которая позволит удерживать послеоперационный уровень боли на уровне 3-4 баллов по ВАШ при минимальном использовании опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: анальгетики, аноректальная хирургия, НПВС, лечение боли, предоперационное обезболивание.

PREEMPTIVE ANALGESIA IN ANORECTAL SURGERY: STUDY PROTOCOL FOR A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL

*Garmanova T.N.¹, Markaryan D.R.¹, Kazachenko E.A.², Lukianov A.M.², Agapov M.A.¹*¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU), Leninskie Gory St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bolshaya Pirogovskaya St., 2/4, 119435, Moscow, Russian Federation

Abstract:

Aim: To assess the efficiency of preemptive analgesia with Ketoprofen 10 mg 2 hours before procedure per os with spinal anesthesia to decrease postoperative pain and the amount of used analgesics.

Methods: Patients of our clinic who meet the following inclusion criteria are included: they must be diagnosed with anorectal disease and planned anorectal procedure. After signing the consent all participants are randomly divided into 2 groups: the first one gets a tablet with 10 mg Ketoprofen, the second one gets a tablet containing starch per os 2 hours before surgery (72 participants per arm). Patients of both arms receive spinal anesthesia and undergo open hemorrhoidectomy. Following the procedure the primary and secondary outcomes are evaluated: opioid administration intake, the pain at rest and during defecation, duration and frequency of other analgesics intake, readmission rate, overall quality of life, time from the procedure to returning to work and the complications rate.

Discussion: Multimodality pain management has been shown to improve pain control and decrease opioid intake in patients after anorectal surgery in several studies. Gabapentin can be considered as an alternative approach to pain control as NSAIDs have limitative adverse effects. Systemic admission of ketorolac with local anesthetics also showed significant efficacy in patients undergoing anorectal surgery. We hope to prove the efficacy of multimodal analgesia including preemptive one for patients undergoing anorectal procedure that will help to hold postoperative pain level no more than 3-4 points on VAS with minimal consumption of opioid analgesics.

Keywords: analgesics, anorectal surgery, NSAID, pain management, preemptive analgesia.

Введение

В большинстве случаев аноректальные заболевания являются доброкачественными и не влияют на продолжительность жизни, поэтому в настоящее время, как пациенты, так и врачи крайне заинтересованы в проведении хирургии одного дня. Аноректальная хирургия сама по себе вызывает определенный дискомфорт, что связано с выраженной послеоперационной болью, длительным периодом восстановления и снижением качества жизни на несколько месяцев.

Боль возникает в результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов на периферические нервные окончания, а также из-за патологического возбуждения центральной нервной системы. Любое хирургическое вмешательство активирует ноцицепторы с помощью различных стимулов, включая механические факторы в результате укола или разреза ткани, химические факторы в результате воздействия медиаторов воспаления и термические факторы в результате нагрева или охлаждения ткани. Таким образом, любая операция всегда сопровождается болевым синдромом с различной степенью выраженности боли.

В аноректальной хирургии почти каждый пациент испытывает умеренную/сильную боль в послеоперационном периоде, 12% пациентов испытывают сильную боль в течение всего периода восстановления. Контроль послеоперационной боли все еще остается проблематичным в 5% случаев, когда выраженный болевой синдром продолжается на фоне стандартной схемы обезболивания. Это приводит к увеличению срока госпитализации и потребления опиоидов [1]. Проблема обезболивания по-прежнему актуальна для пациентов после аноректальной хирургии, поскольку этими заболеваниями страдают более 50% населения старше 50 лет [2]. Практически любое оперативное вмешательство в зоне промежности связано с интенсивной послеоперационной болью, которая значительно снижает качество жизни в послеоперационном периоде и общую удовлетворенность пациентов лечением, увеличивает время пребывания в стационаре и потребление опиоидных анальгетиков [3-4]. Боль после геморроидэктомии (ГЭ) и других аноректальных операций зависит от спазма анального сфинктера и пуборектальных мышц, выбранного вида анестезии, скорости заживления раны, хирургической техники, типа стула и субъективного восприятия пациента [5-6]. Согласно международным рекомендациям по обезболиванию целевой уровень послеоперационной боли должен составлять 3-4 или менее баллов визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [7].

Превентивная аналгезия направлена на предотвращение боли после операции и воздействует на несколько точек «болевого» каскада [3]. Наиболее часто применяемыми ненаркотическими анальгетиками, блокирующие периферическое восприятие боли, являются НПВП, кортикостероиды и ацетилсалициловая кислота. Ненаркотические препараты, которые подавляют центральную сенсibilизацию, включают кетамин, ацетаминофен и некоторые противосудорожные средства (в частности, габапентин). Таким образом, мультимодальная аналгезия теоретически может практически полностью минимизировать боль за счет блокирования всех видов болевых рецепторов. Однако предоперационное применение даже одного вида анальгетика способствует снижению боли и потребления опиоидов после вмешательства [1, 8-10]. Одной из наиболее часто назначаемых групп обезболивающих являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые оказывают адекватное обезболивающее действие и даже при остро возникшем болевом приступе могут снизить дозу опиоидов на 18,3% [11]. Применение кетопрофена в качестве предоперационной аналгезии в аноректальной хирургии на данный момент в литературе не описано. Однако данный препарат успешно применяется в травматологии, стоматологической, детской и общей хирургии. Использование кетопрофена способствует значительному снижению потребления опиоидов (на 33%) и улучшает контроль послеоперационной боли после вмешательств на позвоночнике и брюшной полости [12-15]. В стоматологической практике на фоне лечения кетопрофеном пациентам с острым приступом боли удастся достигнуть значимого снижения болевого синдрома, более быстрого наступления эффекта и более длительной продолжительности действия аналгезии, нежели чем на фоне других НПВП [16-17]. Кетопрофен также продемонстрировал свою эффективность в качестве предоперационной аналгезии по сравнению с другими группами препаратов [18]. Он одобрен к применению в качестве анальгетика для лечения легкой и умеренной боли в послеоперационном периоде и хронической онкологической боли в максимальной суточной дозе до 300 мг; рекомендуемая начальная доза составляет 25-50 мг каждые 6-8 часов [19]. По сравнению с ацетаминофеном кетопрофен показал значительно лучший противовоспалительный эффект на 3-й и 6-й день после хирургического вмешательства и более низкую интенсивность боли [20]. Во всех выше упомянутых исследованиях побочные эффекты кетопрофена были незначительными и встречались достаточно редко.

Следовательно, адекватная анальгезия требует мультимодального подхода, включающего опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен и местные анестетики. Но на данный момент нет общепринятых схем предоперационного обезболивания в аноректальной хирургии, хотя в некоторых исследованиях сообщается о достаточно эффективных режимах анальгезии.

Цель

Оценить эффективность предоперационной анальгезии кетопрофеном в дозе 10 мг, применяемого перорально за 2 часа до хирургического вмешательства, со спинномозговой анестезией для уменьшения послеоперационной боли и количества применяемых анальгетиков.

Дизайн исследования

Это проспективное, рандомизированное, двойное слепое, одноцентровое исследование с 2 параллельными группами с соотношением распределения 1:1. Исследование проводится в клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского университета и хирургическом отделении университетской клиники МГУ им. М. В. Ломоносова. На данный момент оно находится на стадии набора пациентов. Всего ожидается 144 пациента всех полов в возрасте от 18 до 75 лет. Таким образом, в этом случае двухцентровой дизайн может обеспечить достаточный набор пациентов.

Материал и методы исследования

Критерии включения

Каждый пациент, включенный в исследование, должен соответствовать следующим критериям:

- Симптоматическое заболевание аноректальной области: геморроидальная болезнь II-III стадии, хроническая анальная трещина, свищ прямой кишки, недержание.
- Наличие показаний к плановому оперативному лечению.
- Соответствующее планируемое вмешательство: открытая геморроидэктомия по Миллиган-Моргану, иссечение анальной трещины, иссечение свищевого хода, сфинктеропластика.

Пациенты, имеющие противопоказания или техническую невозможность выполнения субарахноидальной анестезии или декомпенсированные соматические заболевания, либо отказавшиеся от участия, а также беременные женщины в исследование не включались. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получают все пациенты до начала рандомизации.

Предоперационная подготовка

За 2 часа до операции каждый пациент из исследуемой группы получает кетопрофен 10 мг per os, из контрольной группы – плацебо.

2.5. Главные конечные точки

Главной конечной точкой является оценка количества принимаемых опиоидов в день в течение первой недели после операции, необходимые для поддержания уровня боли не более 3-4 баллов по ВАШ у каждого пациента. В исследовании также оценивались следующие вторичные конечные точки: (1) выраженность боли до и после дефекации по ВАШ через 6, 12 и 24 часа после процедуры, затем 2 раза в день до 7-го послеоперационного дня, (2) продолжительность и (3) частота приема других анальгетиков (системно и местно) в течение первой недели после операции, (4) частота повторных госпитализаций и (5) качество жизни на 7-й и 30-й дни, (6) время от операции до возвращения на работу и (7) частота осложнений (кровотечения, задержка мочи, инфекционные осложнения) в раннем послеоперационном периоде (через 30 дней после процедуры). Общее качество жизни будет оцениваться с помощью краткой формы опросника пациента 36 (SF-36).

Все пациенты будут записаны на прием в клинику через 7 и 30 дней после операции для сбора послеоперационных данных и проведения пальцевого ректального исследования. Если пациент не может прийти на прием, исследователь может связаться с ним всеми доступными средствами (телефон, электронная почта или электронная почта), чтобы уточнить все необходимые данные для исследования. Если исследователю не удастся связаться с пациентом, то пациент считается потерянным для последующего наблюдения.

2.6. Хронология исследования

Хронологический план набора участников, хирургических вмешательств и оценки полученных результатов показан в таблице 1.

2.7. Размер выборки

Учитывая то, что это исследование по доказательству более высокой эффективности, размер выборки был рассчитан с использованием одностороннего теста Блэквелдера. По имеющимся данным, частота приема опиоидов после геморроидэктомии колеблется от 20 до 30% [7]. Ожидаемая частота приема опиоидов после геморроидэктомии при предоперационной анальгезии составляет не более 10%. Цель данного исследования – продемонстрировать то, что потребление опиоидов у пациентов с предоперационной анальгезией ниже, чем без нее.

Учитывая, что $\alpha = 0,05$; статистическая мощность исследования составляет 80%; пациенты рандомизированы на 2 группы с соотношением распределения 1:1; предел неполноценности $D = 5\%$, необходимый объем выборки – 144 пациента (по 72 пациента в каждой из 2-х групп).

2.8. Набор участников

В данном исследовании будут рассмотрены все пациенты с одним из следующих аноректальных заболеваний: геморроидальная болезнь II-III стадии, хроническая анальная трещина, свищ прямой кишки, недержание.

2.9. Рандомизация участников

Участники случайным образом будут распределены в контрольную или экспериментальную группу с соотношением распределения 1:1 с использованием кластерной рандомизации с компьютеризированным генератором случайных чисел. За 2 часа до операции пациенты экспериментальной группы получают таблетку с 10 мг

Кетопрофена, контрольной группы – таблетку, содержащую крахмал (по 72 участника в каждой группе) (рис. 1). Врач, не принимающий участие в других этапах исследования, генерирует последовательность распределения, регистрирует участников и получает информированное согласие. Хирург и команда анестезиологов не знают о данной последовательности распределения.

Все соответствующие данные из карты пациента, за исключением имен, будут перенесены в электронную форму отчета о пациенте, которая должна содержать результаты всех обследований и анализов, включая анамнез и демографические данные пациента, заполненные анкеты, описание хода операции и послеоперационные обходы во время пребывания пациента в хирургическом отделении.

2.10. Сбор, обработка и анализ данных

Все данные будут собираться перспективно с исполь-

Таблица 1.
Хронологический план набора участников, хирургических вмешательств и оценки полученных результатов
Table 1.
Chronological plan of recruitment of participants, surgical interventions and evaluation of the results obtained

Время Действие	Набор участников	Рандомизация	Хирургическое вмешательство	Контроль (1)*	Контроль (2)**	Контроль (3)***
Критерии включения	●					
Информированное согласие	●					
Физикальный осмотр	●					
Демографические данные	●					
Распределение участников		●				
Прием лекарственного средства			●			
Хирургическое вмешательство			●			
Оценка первичных конечных точек				●	●	
Оценка вторичных конечных точек				●	●	●

*Контроль (1) – первый день после вмешательства

**Контроль (2) – первая неделя после вмешательства

***Контроль (3) – через 30 дней после вмешательства

зованием электронных форм отчета о пациенте, разработанных для этого исследования. Причины отказа от участия будут задокументированы. В ходе послеоперационного мониторинга врач-исследователь попытается связаться с каждым пациентом не менее 3 раз, прежде чем признать их потерянными для наблюдения. Форма для выхода из исследования будет записана в электронной форме отчета о пациенте.

Все пациенты смогут получить необходимые разъяснения по всем этапам исследования и обсудить их с руководителем исследования. Все данные о пациентах будут обрабатываться в соответствии с принципами конфиденциальности врач-пациент, субъекты будут анонимизированы и проанализированы с помощью индивидуальных идентификационных номеров.

2.11. Статистические данные

Количественные переменные описываются как средние значения со стандартными отклонениями, медианы, диапазон или межквартильный диапазон в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные описываются в абсолютных числах и процентах. Статистический анализ количественных переменных с независимыми группами проводится с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, обеспечивающего выполнение условий его применения. В противном случае используется непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ для категориальных переменных проводится с использованием критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера. В частности, вышеприведенные методы используются для сравнения

МНОЦ МГУ им. Ломоносова

Критерии исключения:

Предоперационное
обезболивание: за 2 часа до
операции

Первичные конечные точки:

Вторичные конечные точки:

Рис. 1. Схема рандомизации пациентов

Fig. 1. Patient randomization scheme

двух групп с точки зрения исходных характеристик, чтобы оценить, была ли рандомизация эффективной.

2.12. Мониторинг данных

Это исследование не имеет комитета по мониторингу данных. Любые нежелательные реакции и серьезные негативные события будут немедленно сообщаться руководителю исследования и основному спонсору.

2.13. Изменения протокола

Любые изменения протокола, которые могут повлиять на проведение исследования, будут сообщаться локальному комитету по этике и руководителю исследования.

2.14. Согласие и одобрение

Для данного исследования будет создан определенный шаблон информированного согласия. Все участники смогут задать свои вопросы об исследовании одному из членов исследовательской группы.

2.15. Конфиденциальность

Все данные пациента будут защищены. Никто, кроме членов исследовательской группы, не будет иметь доступа к каким-либо данным о пациентах, включая анонимизированные электронные формы отчета о пациенте с кодированным идентификатором, а также заполненные анкеты.

2.16. Декларация конкурирующих интересов

Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

2.17. Доступ к данным

Никто, кроме членов исследовательской группы, не будет иметь доступа к базе данных до окончания исследования.

2.18. Политика распространения информации.

Результаты исследования будут отправлены по электронной почте всем участникам. Результаты также будут распространяться среди медицинских работников путем публикации в рецензируемом научном журнале и средствах массовой информации, а также в материалах конференций для информирования общественности и заинтересованных сторон и будут загружены в первичный реестр. Мы не намерены предоставлять общественности доступ к полному протоколу, набору данных на уровне участников и статистическому коду.

Обсуждение

Некоторые исследования показывают, что мультимодальное обезболивание в аноректальной хирургии облегчает контроль боли и снижает потребность в опиоидах. Предоперационный пероральный прием ацетаминофена и габапентина с последующим внутривен-

ным введением кетамина в раннем послеоперационном периоде приводил к значительному снижению уровня боли в послеоперационном периоде и снижению потребления наркотических препаратов [3]. Приемлемый обезболивающий эффект габапентина был также показан в некоторых исследованиях [1]. Подавляя центральную нейронную сенсibilизацию, противосудорожный препарат габапентин широко используется при лечении острой и хронической боли, а также в качестве замены опиоидных анальгетиков. Эффективность применения габапентина в качестве обезболивающего препарата после хирургического вмешательства была продемонстрирована в ряде исследований [4]. Габапентин можно рассматривать как альтернативный подход к контролю боли, поскольку прием НПВП ограничен побочными эффектами. Системный прием кеторолака с местными анестетиками продемонстрировал значительное снижение потребности в послеоперационных анальгетиках, а также способствовал уменьшению частоты расстройств мочеиспускания у пациентов после аноректальной хирургии [21].

Мы надеемся доказать эффективность мультимодальной анальгезии, в том числе превентивной, у пациентов после хирургических вмешательств на аноректальной зоне, которая позволит удерживать послеоперационный уровень боли не более 3-4 баллов по ВАШ при минимальном потреблении опиоидных анальгетиков.

Список литературы

1. V. Poylin, J. Quinn, K. Messer, and D. Nagle, «Gabapentin significantly decreases posthemorrhoidectomy pain: a prospective study». *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 29, no. 12, pp. 1565–1569, 2014, doi: 10.1007/s00384-014-2018-4.
2. G. Gallo, Martellucci J., Sturiale A., Clerico G., Milito G., Marino F., Cocorullo G., Giordano P., Mistrangelo M., Trompetto M., «Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease». *Techniques in Coloproctology*, vol. 24, no. 2. 2020, doi: 10.1007/s10151-020-02149-1.
3. J. T. Van Backer, Jordan Matthew R., Leahy Danielle T., Moore Jesse S., Callas Peter, Dominick Timothy, Cataldo Peter A., «Preemptive analgesia decreases pain following anorectal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial». *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, no. 7, pp. 824–829, 2018, doi: 10.1097/DCR.0000000000001069.
4. B. Penprase, E. Brunetto, E. Dahmani, J. J. Forthoffer, and S.

Kapoor, «The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: A systematic review of the literature». *AORN J.*, vol. 101, no. 1, pp. 94-105.e8, 2015, doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.

5. Y. J. Huang, C. Y. Chen, R. J. Chen, Y. N. Kang, and P. L. Wei, «Topical diltiazem ointment in post-hemorrhoidectomy pain relief: A meta-analysis of randomized controlled trials». *Asian J. Surg.*, vol. 41, no. 5, 2018, doi: 10.1016/j.asjsur.2017.06.002.

6. J. W. Liu, C. C. Lin, K. T. Kiu, C. Y. Wang, and K. W. Tam, «Effect of Glyceryl Trinitrate Ointment on Pain Control after Hemorrhoidectomy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials». *World J. Surg.*, vol. 40, no. 1, 2016, doi: 10.1007/s00268-015-3344-6.

7. P. E. Frasco, J. Sprung, and T. L. Trentman, «The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay». *Anesth. Analg.*, vol. 100, no. 1, pp. 162-168, 2005, doi:10.1213/01.ANE.0000139354.26208.1C.

8. I. M. Richman, «Use of Toradol® in anorectal surgery». *Dis. Colon Rectum*, vol. 36, no. 3, 1993, doi: 10.1007/BF02053515.

9. G. Khalili, M. Janghorbani, H. Saryazdi, and A. Esminejad, «Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: A randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery». *J. Clin. Anesth.*, vol. 25, no. 3, 2013, doi: 10.1016/j.jclinane.2012.09.004.

10. J. I. Wu, S. F. Lu, Y. Y. Chia, L. C. Yang, W. P. Fong, and P. H. Tan, «Sevoflurane with or without antiemetic prophylaxis of dexamethasone in spontaneously breathing patients undergoing outpatient anorectal surgery». *J. Clin. Anesth.*, vol. 21, no. 7, 2009, doi: 10.1016/j.jclinane.2008.11.007.

11. J. Y. Chen, Ko Tsung Lin, Wen Yeong Ray, Wu Shu Ching, Chou Yenn Hwei, Yien Hwey Wen, Kuo Cheng Deng, «Opioid-sparing effects of ketorolac and its correlation with the recovery of postoperative bowel function in colorectal surgery patients: A prospective randomized double-blinded study». *Clin. J. Pain*, vol. 25, no. 6, 2009, doi: 10.1097/AJP.0b013e31819a506b.

12. F. Aubrun, O. Langeron, D. Heitz, P. Coriat, and B. Riou, «Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery». *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 44, no. 8, pp. 934-939, 2000, doi: 10.1034/j.1399-6576.2000.440807.x.

13. D. Fletcher, Nègre I., Barbin C., François A., Carreres C., Falgueirettes C., Barbotou A., Samii K., «Postoperative analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery». *Can. J. Anaesth.*, vol. 44, no. 5, pp. 479-

485, 1997, doi: 10.1007/BF03011934.

14. A. Hiller, O. A. Meretoja, R. Korpela, S. Piiparinen, and T. Taivainen, «The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures». *Anesth. Analg.*, vol. 102, no. 5, pp. 1365-1371, 2006, doi: 10.1213/01.ane.0000204278.71548.bf.

15. D. Oberhofer, J. Skok, and V. Nesek-Adam, «Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery». *World J. Surg.*, vol. 29, no. 4, 2005, doi: 10.1007/s00268-004-7612-0.

16. H. Gaskell, S. Derry, P. J. Wiffen, and R. A. Moore, «Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 5, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.

17. S.A. Cooper, «Ketoprofen in oral surgery pain: a review». *Journal of clinical pharmacology*, vol. 28, no. 12 Suppl. 1988, doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb05976.x.

18. G. Velásquez, L. A. Cruz, and M. Espinoza, «Ketoprofen Is More Effective Than Diclofenac After Oral Surgery When Used as a Preemptive Analgesic: A Pilot Study». *J. Oral Facial Pain Headache*, vol. 28, no. 2, 2014, doi: 10.11607/ofph.1200.

19. A. Sunshine and N. Z. Olson, «Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain». *Journal of clinical pharmacology*, vol. 28, no. 12 Suppl. 1988, doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb05977.x.

20. G. A. Björnsson, H. R. Haanæs, and L. A. Skoglund, «Ketoprofen 75 mg qid versus acetaminophen 1000 mg qid for 3 days on swelling, pain, and other postoperative events after third-molar surgery». *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 43, no. 3, 2003, doi: 10.1177/0091270002250603.

21. R. J. Place, M. Coloma, P. F. White, P. J. Huber, J. Van Vlymen, and C. L. Simmang, «Ketorolac improves recovery after outpatient anorectal surgery». *Dis. Colon Rectum*, vol. 43, no. 6, pp. 804-808, 2000, doi: 10.1007/BF02238018.

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>; tatianagarmanova@gmail.com; Москва, Россия

Маркарян Даниил Рафаэлевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>; dmarkaryan@gmail.com; Москва, Россия

Казаченко Екатерина Александровна – студентка 6 курса Института клинической медицины Сеченовского Университета. <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>; ekaterina.k.97@mail.ru; Москва, Россия

Лукьянов Александр Максимович – студент 6 курса Клинического института детского здоровья Сеченовского Университета. <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>; alexmaxl@mail.ru; Москва, Россия

Агапов Михаил Андреевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>. getinfo911@mail.ru; Москва, Россия

Для корреспонденции

Казаченко Екатерина Александровна – студентка 6 курса ИКМ Сеченовского Университета, 119435, Москва, Большая Пироговская ул. дом 2 стр. 4, Российская Федерация; ekaterina.k.97@mail.ru

Information about authors

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>; tatianagarmanova@gmail.com; Moscow, Russia

Daniil R. Markaryan – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>; dmarkaryan@gmail.com; Moscow, Russia

Ekaterina A. Kazachenko – 6th year student of Medical Faculty of Sechenov University. <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>; ekaterina.k.97@mail.ru; Moscow, Russia

Alexandr M. Lukianov – 6th year student of Pediatric Faculty of Sechenov University. <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>; alexmaxl@mail.ru; Moscow, Russia

Mikhail A. Agapov – PhD, Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru; Moscow, Russia

For correspondence

Ekaterina A. Kazachenko – Ekaterina A. Kazachenko – 6th year student of Medical Faculty of Sechenov University; 2/4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation; Phone: +7 9269721922; ekaterina.k.97@mail.ru; Moscow, Russia

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.