

## Внутрішньовенна неопіїдна аналгезія як компонент періопераційного знеболювання: літературний огляд використання ібупрофену для внутрішньовенного застосування

**Резюме.** Розвиток анестезіології на початку XXI століття характеризується тенденцією до обмеження використання опіїдів під час як анестезії (низькоопіїдна та безопіїдна анестезія), так і післяопераційного знеболювання (мультиmodalне знеболювання). Одним із найбільш поширених напрямків зменшення споживання опіїдів є використання нестероїдних протизапальних засобів. Застосування внутрішньовенної форми добре відомого представника цієї групи препаратів — ібупрофену відкриває нові можливості лікування болю в різних галузях хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії. Низка досліджень, результати яких проаналізовані в даному літературному огляді, ґрунтовно доводить, що використання ібупрофену в дозі 800 мг внутрішньовенно дозволяє забезпечити краще післяопераційне знеболювання та зменшення потреби в опіїдних анальгетиках порівняно з плацебо та таким компаратором, як ацетамінофен. Також ібупрофен для внутрішньовенного введення продемонстрував кращі антипретичні властивості порівняно з ацетамінофеном при лікуванні лихоманки в госпіталізованих пацієнтів дитячого віку.

**Ключові слова:** біль; анестезія; аналгезія; ібупрофен

Хірургія є невід'ємною частиною охорони здоров'я. Щорічно у світі виконується понад 300 мільйонів хірургічних процедур [1]. Попри те, що хірургічні втручання значною мірою забезпечують виживання пацієнтів та можуть сприяти збереженню якості життя, хірургічні процедури серед інших ризиків часто призводять до розвитку гострого болю. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила проблему болю та її раціональне лікування як важливе питання системи охорони здоров'я. Незважаючи на те, що гострий біль у післяопераційному періоді є передбачуваною проблемою, його лікування залишається складним для лікарів-анестезіологів [2]. Неадекватне лікування післяопераційного болю безпосередньо пов'язане з погіршенням стану пацієнтів та має несприятливі економічні наслідки, включаючи розвиток хронічного болю та опіїдної залежності [3]. Саме тому лікування післяопераційного

болю залишається важливою проблемою, включаючи забезпечення адекватного контролю болю поза межами безпосереднього періоду післяопераційного відновлення [4, 5].

ВООЗ розробила дуже прості та ефективні рекомендації для боротьби з болем. ВООЗ у 1986 році запропонувала поетапний підхід для лікування больового синдрому, відомий як «драбинка». Зазвичай знеболювання із застосуванням опіїдів є основним методом лікування більшості випадків інтенсивного післяопераційного болю. Проте використання опіїдів, особливо моноmodalно, пов'язане з ризиком ускладнень і побічних ефектів [6, 7]. Основними побічними ефектами при застосуванні опіїдів є пригнічення дихання, седация, сонливість, свербіж, висип на шкірі, затримка сечі, пригнічення моторики шлунково-кишкового тракту, а також післяопераційне блювання та нудота. Ураховую-

чи наслідки епідемії застосування опіоїдів у Сполучених Штатах і Канаді, що спричинило до 70 000 смертей від передозування наркотичних анальгетиків у 2017 році, автори дослідження дійшли висновку, що настав час шукати більш ефективні рішення та менш шкідливі підходи, здатні оптимізувати лікування болю в поєднанні зі зменшенням вживання опіоїдів та зниженням ускладнень, пов'язаних з їх використанням [8].

Із метою уникнення ймовірних побічних ефектів, пов'язаних із призначенням опіоїдів, важливо використовувати переваги мультимодальних неопіоїдних підходів у лікуванні гострого болю в поєднанні з можливою терапією опіоїдами [9]. З огляду на всі ймовірні ризики, пов'язані із застосуванням опіоїдних засобів, для досягнення достатньої аналгезії на початку 1990-х років була запропонована концепція мультимодальної аналгезії [6, 7]. Мультимодальна аналгезія наполегливо рекомендується для ефективного лікування післяопераційного болю на відміну від використання монотерапії опіоїдами [10, 11].

Крім того, мультимодальна аналгезія є одним із ключових компонентів Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), метою якого є досягнення раннього відновлення за допомогою різноманітних підходів. Завдяки мультимодальній аналгезії може бути знижена частота виникнення опіоїд-індукованих побічних ефектів у післяопераційних пацієнтів. Раннє одужання та виписка пацієнтів досягаються саме за рахунок зменшення періопераційного використання опіоїдів [12]. Окрім стратегії ERAS, ще одним нещодавнім підходом до лікування періопераційного болю є так звана безопіоїдна анестезія (opioid-free anesthesia) [13]. Цей термін належить до одного з варіантів ведення анестезії, що забезпечує максимальний комфорт пацієнта (включаючи знеболювання), при усуненні небажаних побічних ефектів опіоїдів.

Неопіоїдне знеболювання в складі мультимодальної концепції включає ацетамінофен та/або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Коли НПЗЗ та/або ацетамінофен включалися в схеми лікування опіоїдами для полегшення болю, авторами було продемонстровано опіоїд-зберігаючий ефект [14]. В останніх практичних рекомендаціях для лікування післяопераційного болю радять за умов відсутності протипоказань використовувати у всіх пацієнтів цілодобово ацетамінофен або НПЗЗ у рамках мультимодальної аналгезії [10]. За даними цих авторів, на основі наявних доказів було узагальнено варіанти компонентів мультимодальної терапії для операцій, які виконуються найбільш часто. Привертає увагу те, що майже при всіх перелічених втручаннях, а саме при торакотомії, відкритій лапаротомії, тотальній заміні кульшового суглоба, тотальній заміні колінного суглоба, кесаревому розтині у складі мультимодальної аналгезії пропонуються в тому числі НПЗЗ, які за потреби можуть бути введені передопераційно, але варто зазначити про заборону використання внутрішньовенно кеторолаку в передопераційному періоді.

Ібупрофен — це НПЗЗ, що пригнічує ферменти циклооксигенази, які перетворюють арахідонову кисло-

ту в простагландин Н — медіатор запалення, болю та лихоманки. За даними деяких авторів, серед найбільш поширених НПЗЗ ібупрофен менше впливає на розвиток шлунково-кишкових побічних ефектів та серцево-судинних ризиків [15, 16]. Хоча ібупрофен має тривалу історію використання як пероральний анальгетик, внутрішньовенно він застосовується в клінічній практиці лише трохи більше 10 років, із моменту схвалення Управлінням із контролю за продуктами та ліками США (Food and Drug Administration) (2009 р.). При застосуванні в дорослих рекомендується за потреби вводити 400–800 мг ібупрофену внутрішньовенно кожні 6 годин із максимальною добовою дозою 3200 мг [17]. Найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з внутрішньовенним введенням ібупрофену, є нудота, метеоризм, блювання, головний біль, ризик кровотечі та запаморочення [18].

З урахуванням проведеного огляду літератури Varassi et al. (2019) констатують, що ібупрофен все ще викликає великий клінічний інтерес. Фактично із січня 2018 року з'явилися понад 1200 публікацій щодо використання ібупрофену. Його роль у лікуванні багатьох захворювань все ще з'ясовується. Проте цей препарат добре себе зарекомендував з огляду на 50-річний клінічний досвід його використання, який свідчить, що він є універсальним та ефективним знеболюючим засобом із встановленим і підтвердженим профілем безпеки [19].

У той самий час, ураховуючи проаналізовані дані літератури, Ferguson et al. (2021) дійшли висновку, що немає підстав казати про підтримку або спростування припущення одноразового внутрішньовенного введення ібупрофену як безпечного та ефективного засобу лікування гострого післяопераційного болю в дорослих [20]. Авторі звертають увагу на те, що в цей огляд з урахуванням критеріїв включення та виключення увійшло лише одне дослідження. А переважна кількість робіт, а саме 26 досліджень, не потрапили лише тому, що ібупрофен у цих роботах вводили як компонент мультимодальної аналгезії.

Саме тому ми вирішили привернути увагу читачів у цьому огляді літератури до сучасних досліджень, в яких внутрішньовенно ібупрофен застосовувався перед-, інтра- та післяопераційно в пацієнтів хірургічного профілю.

Щодо пацієнтів абдомінальної хірургії колектив авторів (Ahiskalioglu et al., 2017) дослідив вплив превентивного внутрішньовенного введення ібупрофену на післяопераційний біль у пацієнтів, яким було проведено лапароскопічну холецистектомію [21]. Було виявлено, що превентивна одноразова доза ібупрофену під час лапароскопічної холецистектомії зменшила післяопераційний прийом опіоїдів у перші 24 години на 45 % порівняно з групою плацебо ( $553,00 \pm 257,04$  та  $303,33 \pm 132,08$  мкг відповідно,  $p < 0,001$ ). Крім того, у післяопераційному періоді були нижчі показники рівня болю в групі ібупрофену. Схожі дослідження були також проведені Demirogluk et al. (2018) та Ekinci et al. (2019), які вивчали вплив внутрішньовенних форм ібу-

профену та ацетамінофену на лікування болю та прийом опіоїдів у пацієнтів, яким було виконано операцію з лапароскопічної холецистектомії [22, 23]. Єдине, в чому суттєво відрізнялися ці наукові праці, так це в тому, що пацієнти групи ібупрофену в дослідженні Demıroluk et al. отримували ібупрофен інтра- та післяопераційно. Автори обох досліджень дійшли висновку, що внутрішньовенне введення ібупрофену привело до зниження рівня болю та зменшення вживання опіоїдів після операції порівняно з ацетамінофеном. Але навіть при одноразовій передопераційній інфузії ібупрофену Ekinci et al. резюмують, що ібупрофен може мати більш потужний знеболюючий ефект, ніж внутрішньовенний ацетамінофен.

Деякі дослідження із застосуванням внутрішньовенного ібупрофену були проведені в отоларингологічній хірургії. Çelik et al. (2018) оцінювали превентивний вплив ібупрофену та парацетамолу для внутрішньовенного введення на споживання опіоїдів та аналізували рівень болю після відкритої септоринопластики [24]. Були досліджені 150 пацієнтів, які були рандомно розподілені на три групи: група контролю ( $n = 50$ ) отримала 100 мл фізіологічного розчину, група парацетамолу ( $n = 50$ ) — 1000 мг парацетамолу внутрішньовенно та група ібупрофену ( $n = 50$ ) — внутрішньовенно 800 мг ібупрофену в 100 мл фізіологічного розчину перед операцією. Післяопераційне знеболювання досягалося введенням опіоїдів за принципом пацієнт-контрольованої аналгезії. За результатами дослідження було виявлено, що внутрішньовенний ібупрофен має більш виражений аналгетичний ефект, ніж парацетамол, протягом перших 12 годин, але після перших 12 годин між групами ібупрофену та парацетамолу клінічно значущих відмінностей в інтенсивності болю не було. Gozeleg et al. (2018) на відміну від попереднього дослідження вивчали вплив одноразової превентивної дози ібупрофену внутрішньовенно (800 мг ібупрофену в/в у 100 мл фізіологічного розчину) порівняно з плацебо (100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно) на післяопераційний біль і прийом опіоїдів у пацієнтів, які перенесли септоринопластику [25]. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що превентивне внутрішньовенне застосування ібупрофену в дозі 800 мг за 30 хвилин до виконання септоринопластики може бути корисним для зниження прийому опіоїдів ( $148,8 \pm 86,4$  мкг порівняно з  $338,00 \pm 81,00$  мкг відповідно) та інтенсивності болю.

Також нашу увагу привернули дослідження в урологічній та гінекологічній сферах. Dwaigsa et al. (2020) вивчали відмінності в сприйнятті болю та задоволеності контролем болю в жінок, які отримують НПЗЗ після операцій урологічного та гінекологічного профілю [26]. Пацієнти були рандомізовані комп'ютером на три групи з урахуванням прийому препарату: 1) кеторолак 30 мг внутрішньовенно (15 мг, якщо вік  $> 65$  років або маса тіла  $< 50$  кг); 2) ібупрофен 800 мг внутрішньовенно; 3) ібупрофен 800 мг перорально кожні 8 годин, загалом 3 дози після операції. Усі пацієнти отримували пацієнт-контрольовану аналгезію гідроморфоном зі

стандартизованими параметрами. Автори виявили, що в пацієнтів не було різниці в рівні болю та задоволеності кеторолаком порівняно з ібупрофеном. Крім того, підгрупа пацієнтів, яким була проведена лапаротомія, мала менший біль при застосуванні кеторолаку. До речі, M.I. Yafizham (2019) також проводив схоже дослідження. Він порівнював ефективність превентивного внутрішньовенного введення 800 мг ібупрофену та 30 мг кеторолаку в пацієнок із гінекологічними захворюваннями на підставі аналізу даних візуальної аналогової шкали [27]. Проте в цьому дослідженні автор визначив значущу різницю інтенсивності болю за середнім показником візуальної аналогової шкали для груп ібупрофену та кеторолаку в проміжку від 4-ї до 24-ї години спостереження після втручання ( $p < 0,001$ ) і необхідність у додатковому знеболюванні для обох груп (0 % проти 24 %).

Liu et al. (2018) дослідили ефективність та переносимість різних доз внутрішньовенного ібупрофену для покращення контролю болю та зменшення призначення опіоїдів у пацієнтів, які перенесли радикальну операцію з приводу раку шийки матки [28]. Пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи з урахуванням прийому препарату: 1) плацебо; 2) ібупрофен 400 мг; 3) ібупрофен 800 мг. Першу дозу досліджуваних препаратів вводили внутрішньовенно за 30 хвилин до закінчення операції, а потім кожні 6 годин, загалом 8 доз після операції. Усі пацієнти отримували контрольовану пацієнтом внутрішньовенну аналгезію морфіном після операції. За результатами проведеної роботи автори визначили, що внутрішньовенне введення 800 мг ібупрофену було пов'язане зі значним зниженням потреби в морфіні. Ібупрофен у дозі 800 мг, як правило, добре переносився при лікуванні післяопераційного болю в цих пацієнтів.

З урахуванням урологічного профілю надання допомоги слід відмітити дослідження, в яких порівнювали ефект внутрішньовенного введення кеторолаку, морфіну, ібупрофену, парацетамолу з метою зняття болю при гострій нирковій коліці [29, 30]. Обидва дослідження показали, що ібупрофен справляв більш виражений знеболюючий ефект порівняно з іншими засобами. Крім того, P. Yazdani виявив, що НПЗЗ показали значно вищу ефективність у контролі болю при нирковій коліці, ніж опіоїди.

Дослідження аналгетичного ефекту внутрішньовенного ібупрофену проводились також в інших галузях хірургії. Так, наприклад, Erdogan et al. (2018) вивчали вплив 800 мг ібупрофену внутрішньовенно та 1 г ацетамінофену внутрішньовенно на прийом опіоїдів пацієнтами при лапароскопічних втручаннях в умовах біатричної хірургії. [31]. Автори дійшли висновку, що введення ібупрофену істотно не зменшувало прийом опіоїдів порівняно з введенням ацетамінофену, однак це знижувало інтенсивність післяопераційного болю.

В дослідженні інших авторів (Mutlu et al., 2018) метою роботи було вивчення впливу превентивної одноразової дози ібупрофену на післяопераційний біль у пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію, та на

післяопераційний прийом опіоїдів протягом 48 годин [32]. Пацієнтів випадковим чином розподілили на 2 групи: контрольну ( $n = 20$ ), що отримувала 100 мл фізіологічного розчину за 15 хв до операції, та дослідну ( $n = 20$ ), що одержувала 800 мг в/в ібупрофену в 100 мл фізіологічного розчину. Було виявлено, що ібупрофен зменшує больові відчуття та післяопераційний прийом опіоїдів. Крім того, застосування ібупрофену підвищує комфорт пацієнта, зменшуючи нудоту та блювання в ранньому післяопераційному періоді.

Viswanath et al. (2018) у своєму дослідженні порівнювали післяопераційний біль у пацієнтів, які отримували передопераційно або внутрішньовенно ібупрофен чи внутрішньовенно ацетамінофен із приводу операції на третьому молярі [33]. Колектив авторів визначив, що через 4 години після операції рівень болю в групі ібупрофену був значно нижчим, ніж у групі ацетамінофену ( $p = 0,004$ ). Ця тенденція тривала протягом 24 ( $p = 0,019$ ) та 48 годин ( $p = 0,017$ ). Середня кількість наркотичного препарату, прийнятого в групі ібупрофену ( $2,68 \pm 2,26$  дози), була нижчою, ніж у групі ацетамінофену ( $7,32 \pm 6,68$  дози) ( $p = 0,005$ ).

Проводяться також дослідження застосування внутрішньовенно ібупрофену в ортопедичних та травматологічних пацієнтів. Gürkan et al. (2019) дослідили вплив ібупрофену на післяопераційний прийом опіоїдів після тотального ендопротезування кульшового суглоба [34]. 40 пацієнтів із фізичним статусом за ASA I та II класу були рандомізовані для отримання 800 мг ібупрофену в/в кожні 6 годин або плацебо. Наприкінці операції всім пацієнтам також внутрішньовенно вводили 100 мг трамадолу і 1 г парацетамолу. У післяопераційному періоді всі пацієнти були забезпечені апаратом пацієнт-контрольованої аналгезії морфіном. Показник візуальної аналогової шкали через 24 години після операції був вірогідно нижчим у групі ібупрофену ( $p = 0,006$ ). Прийом морфіну через 24 години був значно нижчим у групі ібупрофену порівняно з контрольною групою ( $p = 0,026$ ) (середні дози становили 16 та 24 мг відповідно). До речі, інший колектив авторів (Weisz et al., 2020) дійшов такого ж висновку, як і Gürkan et al., за результатами оцінки ефективності внутрішньовенного застосування ібупрофену та мінімізації використання опіоїдів при лікуванні гострого болю в пацієнтів з ортопедичною травмою [35].

Окрім досліджень у певних галузях хірургії, також існують оглядові публікації з питання внутрішньовенного застосування ібупрофену. Наприклад, Koh et al. (2015) здійснили науковий огляд щодо пері- та післяопераційного використання ацетамінофену та ібупрофену в дорослих [36]. Автори констатували, що внутрішньовенно ібупрофен добре переноситься пацієнтами та суттєво знижує необхідність у призначенні наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді. Однак автори відзначають, що кількість рандомізованих контрольованих досліджень, які підтверджують ефективність та безпеку застосування ібупрофену, невелика, тому слід з обережністю використовувати його у певних групах пацієнтів.

Southworth разом із Sellers (2020) здійснили описовий огляд літератури щодо внутрішньовенного застосування ібупрофену як одного із засобів, що використовуються для мультимодального лікування болю в стаціонарних та амбулаторних пацієнтів до та після операції, а також для лікування нехірургічного болю або лихоманки [37]. Були досліджені такі показники: ефективність, конкурентне застосування опіоїдів, фармакокінетичні властивості, переносимість, реакція на стрес і післяопераційне відновлення завдяки ібупрофену, які були вивчені в 9 клінічних дослідженнях. Загалом до цих 9 досліджень були включені 344 дорослі пацієнти та здорові добровольці. 200 із цих пацієнтів отримували внутрішньовенно ібупрофен, а решта 144 — плацебо або препарат порівняння. Автори дійшли висновку, що превентивне застосування ібупрофену слід розглядати як аналгетичний засіб для лікування перед- і післяопераційного болю, оскільки він значно знижує рівні періопераційних цитокінів і катехоламінів, має сприятливий профіль безпеки, меншу кількість побічних явищ та серйозних побічних явищ, покращений пері- та післяопераційний контроль болю за рахунок зменшення застосування опіоїдних препаратів.

Kim et al. (2021) провели систематичний огляд і метааналіз із метою визначити, чи може одноразове передопераційне введення ібупрофену зменшити післяопераційний біль та прийом опіоїдів [38]. Пошук було здійснено у базах даних PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library (CENTRAL) і Web of Science, щоб знайти відповідні дослідження, опубліковані до травня 2020 року. Були розглянуті шість досліджень за участю 366 учасників. Автори дійшли висновку, що одноразове введення ібупрофену перед операцією може зменшити післяопераційний біль та прийом опіоїдів протягом 24 годин після операції. Проте колектив авторів наголошує, що, враховуючи високу гетерогенність і малу кількість включених досліджень, слід бути обережними при узагальненні отриманих результатів.

Підсумовуючи все вищевикладене, варто відзначити, що ібупрофен дійсно має сприятливий профіль безпеки порівняно з іншими НПЗЗ з урахуванням кількості досліджень, в яких порушується це питання. Найбільш поширені побічні явища, які можуть бути, — шлунково-кишкові та серцево-судинні, проте частота їх зустрічальності відносно низька. Зниження уваги до вживання опіоїдів у до- та післяопераційний періоди призвело до збільшення кількості неопіоїдних концепцій аналгезії, що одночасно покращило суб'єктивний досвід пацієнтів, так званий ERAS протокол.

З іншого боку, сучасні описові огляди періопераційного лікування болю та стратегії управління опіоїдами констатують, що і надалі є потреба в оптимізації лікування болю та опіоїдного контролю в рамках надання медичної допомоги, оскільки мультимодальна неопіоїдна концепція недостатньо використовується періопераційно, а також при запальних, скелетно-м'язових та нейропатичних ушкодженнях [39, 40].

Слід враховувати, що значна частка посттравматичного та післяопераційного болю має саме запальний характер. Саме тому використання неопіоїдних проти-

запальних методів є доцільною стратегією для зниження залежності від опіоїдів, при цьому не зменшуючи ефективність у боротьбі з болем у клінічних умовах [38].

Варто згадати про те, що ібупрофен, крім того, що чинить знеболюючу дію, є ефективним антипіретичним засобом. Тривалий час ведеться дискусія щодо визначення найбільш ефективного антипіретика — ацетамінофен vs ібупрофен серед пероральних форм цих засобів. Але стосовно внутрішньовенної форми ібупрофену були отримані переконливі результати, які підтверджують його суттєво більшу ефективність порівняно з внутрішньовенною формою ацетамінофену при лікуванні лихоманки в дітей. Khalil et al. (2017) провели багатоцентрове дослідження серед пацієнтів віком до 16 років, госпіталізованих із лихоманкою  $\geq 38,3$  °C. Вони були випадковим чином розподілені на групи, які отримували внутрішньовенне введення 10 мг/кг ібупрофену або ацетамінофену. Досліджуваний препарат вводили в 0 годин, а потім кожні 4 години за потреби, до 5 днів. Основною метою дослідження було оцінити вплив одноразової дози внутрішньовенного ібупрофену порівняно з ацетамінофеном на зниження температури в перші 2 години після введення. Загалом 103 пацієнти отримували досліджуваний препарат. Внутрішньовенне введення ібупрофену призвело до більшого зниження температури через 2 ( $p = 0,005$ ) та 4 ( $< 0,001$ ) години порівняно з лікуванням ацетамінофеном. Відмінностей у безпеці та розвитку побічних явищ між групами ібупрофену та ацетамінофену виявлено не було. Отже, внутрішньовенне введення ібупрофену є ефективним засобом для зниження температури в госпіталізованих педіатричних пацієнтів [41].

Отже, підсумовуючи проведений огляд літератури, ми можемо зробити висновок, що головною тенденцією в розвитку анестезіології на початку XXI століття є тенденція до обмеження використання опіоїдів під час як анестезії (низькоопіоїдна та безопіоїдна), так і післяопераційного знеболювання (мультимодальне знеболювання). Одним із важливих напрямків зменшення прийому опіоїдів є використання нестероїдних протизапальних засобів. Застосування внутрішньовенної форми добре відомого представника цієї групи препаратів — ібупрофену (бупіролу) відкриває нові можливості лікування болю в різних галузях хірургії (оториноларингологія, стоматологія, абдомінальна та ортопедична хірургія), анестезіології та інтенсивної терапії. Низка досліджень, результати яких проаналізовані в даному літературному огляді, ґрунтовно доводить, що використання ібупрофену в дозі 800 мг внутрішньовенно дозволяє забезпечити краще післяопераційне знеболювання та зменшення потреби в опіоїдних анальгетиках порівняно з плацебо та таким компаратором, як ацетамінофен. Також ібупрофен для внутрішньовенного введення продемонстрував кращі антипіретичні властивості порівняно з ацетамінофеном при лікуванні лихоманки в госпіталізованих пацієнтів дитячого віку.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Meara J.G., Leather A.J.M., Hagander L. et al. *Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development*. *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 569-624. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X.
2. Koh W., Nguyen K.P., Jahr J.S. *Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen*. *Korean J. Anesthesiol*. 2015. Vol. 68(1). P. 3-12. doi: 10.4097/kjae.2015.68.1.3.
3. Gan T.J. *Poorly controlled postoperative pain: Prevalence, consequences, and prevention*. *J. Pain Res*. 2017. Vol. 10. P. 2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
4. Jahr J.S., Bergese S.D., Sheth K.R. et al. *Current perspective on the use of opioids in perioperative medicine: an evidence-based literature review, national survey of 70,000 physicians, and multidisciplinary clinical appraisal*. *Pain Med*. 2018. Vol. 19(9). P. 1710-9. doi: 10.1093/pm/pnx191.
5. Lovich-Sapola J., Smith C.E., Brandt C.P. *Postoperative Pain control*. *Surg. Clin. North Am*. 2015. Vol. 95(2). P. 301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002.
6. Kehlet H., Dahl J.B. *The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment*. *Anesth. Analg* 1993. Vol. 77. P. 1048-56. doi: 10.1213/00005539-199311000-00030.
7. Dahl J.B., Rosenberg J., Dirkes W.E., Mogensen T., Kehlet H. *Prevention of postoperative pain by balanced analgesia*. *Br. J. Anaesth*. 1990. Vol. 64. P. 518-20. doi: 10.1093/bja/64.4.518.
8. National Institute on Drug Abuse. *Overdose Death Rates [Електронний ресурс]*. Режим доступу до ресурсу: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates> [28-01-2019]
9. Wardhan R., Chelly J. *Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy*. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 2065. doi: 10.12688/f1000research.12286.1
10. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A. et al. *Management of Postoperative Pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council*. *J. Pain*. 2016. Vol. 17. P. 131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
11. Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L. *Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review*. *JAMA Surg*. 2017. Vol. 152. P. 691-7. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
12. Kaye A.D., Urman R.D., Rappaport Y. et al. *Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings*. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol*. 2019. Vol. 35. P. 40-45. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_51\_18.
13. Harkouk H., Fletcher D., Beloeil H. *Opioid free anaesthesia: Myth or reality? Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2019. Vol. 38(2). P. 111-112. doi: 10.1016/j.accpm.2019.01.005.
14. Elia N., Lysakowski C., Tramèr M. *Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? meta-analysis of randomized trials*. *Anesthesiology*. 2005. Vol. 103(6). P. 1296-304. doi: 10.1097/00005542-200512000-00025.
15. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. *Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications*. *Drug. Saf*. 2012. Vol. 35. P. 1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.

16. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011. Vol. 8(9). e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.
17. Inc. CP. CALDOLOR (ibuprofen) Injection, for intravenous use [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022348lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022348lbl.pdf). [Інформація оновлена 30 вересня 2020 року].
18. Lexicomp Online. Ібупрофен. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.wolterskluwer.com/clinical-drug-information/> (Інформація оновлена 5 листопада 2020 року).
19. Varrassi G., Pergolizzi J.V., Dowling P., Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are All NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv. Ther.* 2020. Vol. 37(1). P. 61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9.
20. Ferguson M.C., Schumann R., Gallagher S., McNicol E.D. Single-dose intravenous ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021. Is. 9. Art. No.: CD013264. doi: 10.1002/14651858.CD013264.pub2.
21. Ahiskalioglu E.O., Ahiskalioglu A., Aydin P., Yayik A.M., Temiz A. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96(8). e6200. doi: 10.1097/MD.0000000000006200.
22. Demiroglu Ö., Abitağaoğlu S., Karaca Göçmen D., Özca-bi Y., Erdogan Ari D. Comparison of analgesic effects of paracetamol and ibuprofen after laparoscopic cholecystectomy. *Türkiye klinikleri journal of medical sciences.* 2019. Vol. 39(3). P. 278-284. doi: 10.5336/medsci.2018-63679.
23. Ekinci M., Ciftci B., Celik E.C., Köse E.A., Karakaya M.A., Ozdenkaya Y. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study that Evaluates Efficacy of Intravenous Ibuprofen and Acetaminophen for Postoperative Pain Treatment Following Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2020. Vol. 24(4). P. 780-785. doi: 10.1007/s11605-019-04220-1.
24. Çelik E.C., Kara D., Koc E., Yayik A.M. The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018. Vol. 275(9). P. 2259-2263. doi: 10.1007/s00405-018-5065-6.
25. Gozeler M.S., Sakat M.S., Kilic K., Ozmen O., Can A., Ince I. Does a single-dose preemptive intravenous ibuprofen have an effect on postoperative pain relief after septorhinoplasty? *Am. J. Otolaryngol.* 2018. Vol. 39(6). P. 726-730. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.07.023.
26. Dwarica D.S., Pickett S.D., Zhao Y.D., Nihira M.A., Quiroz L.H. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2020. Vol. 26(4). P. 233-238. doi: 10.1097/SPV.0000000000000740.
27. Yafizham M.I. Comparison of the VAS Values for the Administration of Preemptive Analgesia with Intravenous Ibuprofen 800 Mg and Intravenous Ketorolac 30 Mg for Postoperative Patients after Gynecological Abdominal Surgery under General Anesthesia. *International Journal of Innovative Science and Research Technology.* 2019. Vol. 4(6). P. 333-340.
28. Liu X., Wang X., Zhao W., Wei L., Zhang P., Han F. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acute postoperative pain treatment using opioid analgesics with intravenous ibuprofen after radical cervical cancer surgery. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8(1). e10161. doi: 10.1038/s41598-018-28428-4.
29. Yazdani P. Comparative Study of Individual Pain relief Effect of 2 Intravenous Ibuprofen Intravenous Morphine, Intravenous 3 ketorolac Separately in renal colic Patient ED. *Journal of Critical Reviews.* 2021. Vol. 8(2). P. 278-284. doi: 10.31838/jcr.08.02.31.
30. Cenker E., Serinken M., Uyanik E. Intravenous paracetamol vs ibuprofen in renal colic: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Urolithiasis.* 2018. Vol. 46(4). P. 369-373. doi: 10.1007/s00240-017-0997-7.
31. Erdogan Kayhan G., Sanli M., Ozgul U., Kirteke R., Yologlu S. Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. *J. Clin. Anesth.* 2018. Vol. 50. P. 5-11. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.030.
32. Mutlu V., Ince I. Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery. *Am. J. Otolaryngol.* 2019. Vol. 40(1). P. 70-73. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.008.
33. Viswanath A., Oreadi D., Finkelman M., Klein G., Papegeorge M. Does Pre-Emptive Administration of Intravenous Ibuprofen (Caldolor) or Intravenous Acetaminophen (Ofirmev) Reduce Postoperative Pain and Subsequent Narcotic Consumption After Third Molar Surgery? *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2019. Vol. 77(2). P. 262-270. doi: 10.1016/j.joms.2018.09.010.
34. Gürkan Y., Yörükoğlu H.U., Işık E., Kuş A. The Effect of Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption Following Total Hip Replacement Surgery. *Türk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2019. Vol. 47(1). P. 31-34. doi: 10.5152/TJAR.2018.48265.
35. Weisz R.D., Fokin A.A., Lerner V. et al. Intravenous Ibuprofen Reduces Opioid Consumption During the Initial 48 Hours After Injury in Orthopedic Trauma Patients. *J. Orthop. Trauma.* 2020 Jul. 34(7). P. 341-347. doi: 10.1097/BOT.0000000000001733.
36. Koh W., Nguyen K.P., Jahr J.S. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J. Anesthesiol.* 2015. Vol. 68(1). P. 3-12. doi: 10.4097/kjae.2015.68.1.3.
37. Southworth S.R., Sellers J.A. Narrative Summary of Recently Published Literature on Intravenous Ibuprofen. *Clin. Ther.* 2020. Vol. 42(7). P. 1210-1221. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.004.
38. Kim S.Y., Lee S., Lee Y., Kim H., Kim K.M. Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Korean J. Anesthesiol.* 2021. Vol. 74(5). P. 409-421. doi: 10.4097/kja.21050.
39. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations Draft Final Report Pain Management [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019>.
40. Hyland S.J., Brockhaus K.K., Vincent W.R. et al. Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide. *Healthcare (Basel).* 2021. Vol. 9(3). P. 333. doi: 10.3390/healthcare9030333.
41. Khalil S.N., Hahn B.J., Chumpitazi C.E., Rock A.D., Kaelin B.A., Macias C.G. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. *BMC Pediatr.* 2017. Vol. 17(1). P. 42. doi: 10.1186/s12887-017-0795-y.

Отримано/Received 17.11.2021

Рецензовано/Revised 22.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2021 ■

**Information about authors**

Marine Georgiyants, MD, PhD, Vice-rector, Professor of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vice-rector\_nauka@med.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1373-7840>.

Volodymyr Korsunov, MD, PhD, Chief of the Department, Professor of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: korsunoff@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4570-8817>.

Mykhailo Pushkar, MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mihail.pushkar@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3725-973X>.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

*M.A. Georgiyants, V.A. Korsunov, M.B. Pushkar*

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

**Intravenous non-opioid analgesic as a component of perioperative pain management: a review of literature of ibuprofen intravenous usage**

**Abstract.** The development of anesthesiology during the early XXI century is characterized by a tendency to limit the use of opioids during anesthesia (low-opioid and non-opioid anesthesia) and postoperative analgesia. One of the most common ways to reduce opioid usage is to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A well-known representative of this drugs ibuprofen opens new opportunities for the treatment of pain in various fields of surgery, anesthesiology, and intensive care. Some studies, which re-

sults are analyzed in this literature review, thoroughly prove that the use of ibuprofen at a dose of 800 mg intravenously provides better postoperative analgesia and reduces the need for opioid analgesics compared with placebo and comparators such as acetaminophen. Ibuprofen for intravenous administration also showed better antipyretic properties compared to acetaminophen in the treatment of fever in hospitalized pediatric patients.

**Keywords:** pain; anesthesia; analgesia; ibuprofen; review