https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-108-125

Эффективность и безопасность мультимодальной анальгезии на основе болюсного против продленного введения нестероидных противовоспалительных препаратов: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

К.К. Каданцева[1,2,*], Л.Б. Берикашвили[1], М.М. Шеметова[1,3], Е.М. Короленок[1], Н.Ю. Смирнова[3], М.Я. Ядгаров[1], П.В. Рыжков[1], И.С. Абрамова[3], А.А. Яковлев[1], В.В. Лихванцев[1]

[1] *ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Россия*
[2] *ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия*
[3] *ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия*

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Мультимодальная анальгезия является важным компонентом протоколов ускоренного восстановления после хирургического вмешательства. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют в ней ключевую роль, однако оптимальный способ их введения (болюсное введение или продленная инфузия [ПИ]) остается предметом дискуссий. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Цель настоящего метаанализа — сравнить эффективность и безопасность этих двух методов в послеоперационный период. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**: Систематический поиск был проведен в базах данных PubMed, Cochrane CENTRAL и других источниках до марта 2024 г. В метаанализ включены только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивающие ПИ НПВП (≥ 6 ч) и болюсное введение у взрослых пациентов. Основной исход — потребление опиоидов, вторичные исходы — уровень боли (6–48 ч), частота послеоперационной тошноты/рвоты, угнетение дыхания, потребность в дополнительной анальгезии. Анализ проводился в STATA 18.0 с использованием модели случайных эффектов, оценкой гетерогенности (I^2) и смещения публикаций (тест Эггера). Протокол зарегистрирован INPLASY202550045. **РЕЗУЛЬТАТЫ**: Из 343 опубликованных исследований в метаанализ было включено 6 РКИ (n = 462). Не было выявлено значитель-

Efficacy and safety of multimodal analgesia based on bolus versus continuous infusion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials

K.K. Kadantseva[1,2,*], L.B. Berikashvili[1], M.M. Shemetova[1,3], E.M. Korolenok[1], N.Yu. Smirnova[3], M.Ya. Yadgarov[1], P.V. Ryzhkov[1], I.S. Abramova[3], A.A. Yakovlev[1], V.V. Likhvantsev[1]

[1] *Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia*
[2] *Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia*
[3] *S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia*

Abstract

INTRODUCTION: Multimodal analgesia is a key component of enhanced recovery after surgery protocols, with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) playing a central role in pain management. However, the optimal method of administration — bolus versus continuous/prolonged infusion — remains a subject of ongoing debate. **OBJECTIVE:** This meta-analysis aims to compare the efficacy and safety of these two NSAID administration approaches in the postoperative setting. **MATERIALS AND METHODS**: A systematic literature search was conducted in PubMed, Cochrane CENTRAL and other sources up to March 2024. Only randomized controlled trials (RCTs) comparing continuous NSAID infusion (≥ 6 hours) with bolus administration in adult postoperative patients were included. The primary outcome was total opioid consumption; secondary outcomes included pain intensity (6–48 hours), incidence of postoperative nausea and vomiting, respiratory depression, and need for rescue analgesia. Statistical analysis was performed using STATA 18.0, applying a random-effects model with assessment of heterogeneity (I^2) and publication bias (Egger's test). The protocol was registered in INPLASY (INPLASY202550045). **RESULTS**: Of the 343 publications screened, six RCTs (n = 462) met the inclusion criteria. No significant differences were observed between the continuous infusion and bolus administration

© «Практическая медицина» 2025. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

ных различий между группами ПИ и болюсного введения по общему потреблению опиоидов (стандартизированная средняя разница [standardized mean difference — SMD] — –0,35; p = 0,219), уровню боли, частоте тошноты или угнетению дыхания. Однако потребность в дополнительной анальгезии была значительно выше в группе с ПИ НПВП (относительный риск [relative risk — RR] — 3,74; p < 0,001). У большинства исследований был умеренный или высокий риск систематической ошибки. Согласно подходу Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), уровень доказательств был оценен как низкий или очень низкий. **ВЫВОДЫ:** Продленная инфузия НПВП не продемонстрировала клинических преимуществ по сравнению с болюсным введением. Оба метода могут быть использованы в рамках мультимодальной анальгезии, однако выбор метода следует делать с учетом индивидуальных характеристик пациента и организационных возможностей учреждения. Для окончательных выводов необходимы новые высококачественные многоцентровые РКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нестероидные противовоспалительные препараты, послеоперационная анальгезия, продленная инфузия, болюсное введение, мультимодальная анальгезия, метаанализ, рандомизированные контролируемые исследования

РЕГИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ: Протокол зарегистрирован на международной платформе протоколов систематических обзоров и метаанализов (INPLASY), регистрационный номер INPLASY202550045

* *Для корреспонденции:* Каданцева Кристина Кирилловна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических исследований и интеллектуальных информационных технологий научно-исследовательского института реабилитологии им. проф. И.В. Пряникова «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Россия, Москва; e-mail: kkadanceva@fnkcrr.ru

Для цитирования: Каданцева К.К., Берикашвили Л.Б., Шеметова М.М., Короленок Е.М., Смирнова Н.Ю., Ядгаров М.Я., Рыжков П.В., Абрамова И.С., Яковлев А.А., Лихванцев В.В. Эффективность и безопасность мультимодальной анальгезии на основе болюсного против продленного введения нестероидных противовоспалительных препаратов: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2025; 4:108–125. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-108-125

Поступила: 17.07.2025
Принята к печати: 18.08.2025

groups regarding opioid consumption (standardized mean difference [SMD] — –0.35; p = 0.219), pain scores, nausea, or respiratory depression. However, the need for additional analgesia was significantly higher in the infusion group ([relative risk — RR] — 3.74; p < 0.001). Most studies had a moderate to high risk of bias. According to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, the certainty of the evidence was low to very low. **CONCLUSIONS**: Despite theoretical pharmacokinetic advantages, continuous NSAID infusion did not show clinical superiority over bolus administration. Both methods can be used in multimodal analgesia, but the choice should consider individual patient needs and institutional resources. Further high-quality, multicenter RCTs are warranted.

KEYWORDS: anti-inflammatory agents, non-steroidal, pain, postoperative, analgesia, drug administration routes, meta-analysis

REGISTRATION OF THE STUDY: The study protocol is registered with International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols (INPLASY), reference ID: INPLASY202550045

* *For correspondence:* Kristina K. Kadantseva — Ph. D. of Medical Sciences, senior researcher of Department of Clinical Trials and Intelligent IT, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia; e-mail: kkadanceva@fnkcrr.ru

For citation: Kadantseva K.K., Berikashvili L.B., Shemetova M.M., Korolenok E.M., Smirnova N.Yu., Yadgarov M.Ya., Ryzhkov P.V., Abramova I.S., Yakovlev A.A., Likhvantsev V.V. Efficacy and safety of multimodal analgesia based on bolus versus continuous infusion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Critical Care. 2025; 4:108–125. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-108-125

Received: 17.07.2025
Accepted: 18.08.2025

DOI: 10.21320/1818-474X-2025-4-108-125

Введение

В настоящее время мало кто сомневается в эффективности и безопасности программ улучшенного восстановления после операции (протоколы ускоренного восстановления после хирургического вмешательства закреплены как обязательный компонент в большинстве клинических рекомендаций, посвященных периоперационному ведению пациентов) [1, 2]. Среди прочих элементов эффективная контролируемая мультимодальная анальгезия играет весьма важную роль в обеспечении ранней активизации больных после операции [3]. Недостатки послеоперационной анальгезии, основанной на применении опиоидных анальгетиков, хорошо известны [4, 5], и потому широкое применение послеоперационной опиоидсберегающей мультимодальной анальгезии практически не встречает возражений [6–9]. В этом контексте нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют центральную роль, особенно при контроле висцеральной боли в послеоперационный период, и составляют основу мультимодальной схемы анальгезии [10–12].

Антиноцицептивный эффект НПВП реализуется за счет подавления активности циклооксигеназ и, как следствие, снижения продукции простагландинов — ключевых медиаторов воспаления и сенсибилизации ноцицепторов [13]. НПВП оказывают как периферическое, так и центральное анальгетическое действие, что делает их эффективными в условиях хирургической травмы. Некоторые представители данного класса, например кеторолак, обладают множественными механизмами действия, включая ингибирование циклооксигеназы и липооксигеназы с последующим снижением синтеза простагландинов и лейкотриенов, а также стимуляцию высвобождения эндогенных опиоидов, что способствует усилению анальгетического эффекта [14, 15].

По-видимому, эффективность НПВП как компонента послеоперационного обезболивания может варьировать в зависимости от типа оперативного вмешательства: если при ортопедических операциях эти препараты демонстрируют устойчивые положительные результаты [16, 17], то при абдоминальных вмешательствах их эффективность представляется менее выраженной [18].

Клиническая эффективность НПВП в послеоперационный период может определяться не только типом хирургического вмешательства, но и способом введения препарата: болюсное введение характеризуется быстрым, но кратковременным эффектом, тогда как продленная инфузия (ПИ) обеспечивает более стабильный уровень анальгезии за счет поддержания постоянной концентрации действующего вещества [19, 20]. Эти теоретические рассуждения нуждаются в клинической верификации. Однако до настоящего времени подобные исследования если и проводились, то были одноцентровыми и характеризовались малыми объемами выборок [21, 22].

Цель исследования

Оценить влияние продленной инфузии нестероидных противовоспалительных препаратов по сравнению с болюсным введением на выраженность послеоперационной боли, потребность в опиоидных анальгетиках и частоту побочных эффектов у взрослых пациентов после хирургического вмешательства под общей анестезией.

Материалы и методы

Данный метаанализ был проведен в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества и PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [23]. Протокол исследования был зарегистрирован на международной платформе протоколов систематических обзоров и метаанализов (INPLASY) под регистрационным номером INPLASY202550045 (DOI: 10.37766/inplasy2025.5.0045). Заполненный чек-лист PRISMA представлен в табл. Д1 в дополнительных материалах, доступных по ссылке https://data.mendeley.com/datasets/cfwd5j7dm9/1.

Стратегия поиска

Двумя независимыми исследователями был проведен систематический поиск научных работ, опубликованных до марта 2024 г. включительно. В метаанализ были включены все доступные на момент поиска исследования, посвященные сравнению болюсного и пролонгированного введения НПВП. Для поиска использовались базы данных PubMed (Medline) и Cochrane CENTRAL. Запрос в PubMed был сформулирован следующим образом: (“continuous” [tiab] OR “infusion” [tiab]) AND (“bolus” [tiab]) AND (“nonsteroidal anti-inflammatory drug” [tiab] OR “NSAID” [tiab] OR “NSAIDs” [tiab] OR “diclofenac” [tiab] OR “ibuprofen” [tiab] OR “indomethacin” [tiab] OR “ketoprofen” [tiab] OR “ketorolac” [tiab]) AND (“surgery” [tiab] OR “postoperative” [tiab] OR “operation” [tiab]). Запрос в Cochrane CENTRAL: (“continuous infusion”:ti,ab) AND bolus:ti,ab AND (NSAID* OR diclofenac OR ibuprofen OR indomethacin OR ketoprofen OR ketorolac):ti,ab AND (surgery OR postoperative):ti,ab” with Cochrane Library publication date to Mar 2024, in Trials. Помимо этого, был выполнен анализ ссылок из списков литературы отобранных работ (метод обратного снежного кома) и цитирований (метод прямого снежного кома) с использованием инструмента Litmaps [24]. Поиск проводился без ограничения по языку публикаций.

Критерии соответствия и отбор исследований

Аннотации найденных публикаций были изучены пятью независимыми исследователями, определявшими соответствие научных работ критериям включения в метаанализ (табл. 1).

Решение относительно включения работ в анализ принималось после полного изучения текстов статей, дополнительных материалов и протоколов исследований. Публикации исключались при соответствии одному из следующих критериев:

1) являлись систематическими обзорами, метаанализами, письмами в редакцию и пр. (не являлись РКИ);
2) использовали комбинацию анальгетиков в качестве исследуемой методики;
3) не представляли данные по исследуемым исходам.

Любые разногласия решались путем дискуссий с привлечением дополнительного эксперта до достижения консенсуса.

Извлечение данных и оценка исходов

Пятью независимыми исследователями были получены следующие данные:

- общая информация о публикации (первый автор, год публикации, журнал, размер выборки);
- характеристика пациентов (средний возраст, средний вес, распределение по полу);
- информация об оперативном вмешательстве, анестезии и методике послеоперационной анальгезии (тип и длительность операции, тип анестезии, длительность послеоперационной анальгезии, препараты и тип их введения);
- данные об исходах: общее сообщаемое потребление опиоидов за период госпитализации; доля пациентов, предъявлявших жалобы на послеоперационную тошноту и/или рвоту; доля пациентов с эпизодами угнетения дыхания; уровень боли, оцененный через 6, 12, 24 и 48 ч после начала наблюдения по визуальной аналоговой и нумерологической оценочной шкалам.

При отсутствии значений по шкале боли для данных временных точек были приняты следующие решения:

- в качестве данных об уровне боли через 6 ч после окончания операции принимались измерения для интервала 4–8 ч или для временной точки 8 ч;
- в качестве измерения за 12 ч были приняты измерения в диапазоне 12–16 ч.

В результате сравнения данных, полученных каждым из исследователей, были выявлены разногласия и достигнут консенсус по всем значениям.

Согласно рекомендациям Кокрановского сообщества [25], количественные данные были приведены к средним значениям и стандартным отклонениям (SD — standard deviation) с помощью общепринятых методик [26, 27]. Для заполнения пропущенных значений SD была выполнена множественная импутация по размеру выборки, средним значениям и имеющимся SD для данного исхода. Числа были взяты из третьей итерации, а при недостаточном количестве данных пропущенное значение приравнивалось к наибольшему SD по данному параметру в группе. Импутация была выполнена с помощью статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics для Windows, версия 27.0. Армонк, Нью-Йорк, США: IBM Corp.

Первичной конечной точкой данного метаанализа было общее потребление опиоидов. Вторичные конечные точки:

- уровень боли через 6, 12, 24 и 48 ч после окончания операции;
- потребность в дополнительных дозах анальгетиков (опиоидные анальгетики, НПВП);
- частота угнетения дыхания;
- частота развития послеоперационной тошноты и рвоты.

Таблица 1. Критерии PICOS

Table 1. PICOS criteria

Наименования (PICOS)	Критерии включения
Популяция	Взрослые пациенты
Интервенция	Продленная инфузия НПВП (более 6 ч) в качестве послеоперационной анальгезии
Группа сравнения	Болюсное введение НПВП в качестве послеоперационной анальгезии
Исходы	Потребление опиоидов; послеоперационная тошнота и/или рвота; угнетение дыхания; дополнительная анальгезия; уровень боли (6, 12, 24 и 48 ч)
Дизайн исследования	РКИ

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

НПВП — nonsteroidal anti-inflammatory drugs; РКИ — randomized controlled trials.

Оценка риска систематической ошибки

Риск систематической ошибки исследований, включенных в метаанализ, был оценен тремя независимыми исследователями с помощью risk of bias tool 2 [28]. Разногласия были разрешены во время дискуссии при участии руководителя исследования. Публикационное смещение и эффект малых исследований оценивались с помощью теста Эггера и анализа воронкообразных диаграмм (funnel-plots) [29]. Уровень убедительности доказательств был оценен с помощью методологии Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [30].

Статистический анализ

Метаанализ был выполнен с помощью специализированного программного обеспечения STATA 18.0 (StataCorp LLC, Texac, США). Дозы потребленных опиоидов были приведены к единицам внутривенного морфина (мг) [31], а значения по шкалам боли — к сантиметрам. В ходе метаанализа для количественных параметров (потребление опиоидов, уровень боли) были получены интегральные значения величины эффекта в виде SMD (стандартизованная разница средних, standardized mean difference) (Hedges's g) с 95% доверительным интервалом (ДИ) между группой ПИ и группой Болюс. Дополнительно оценивалась разность средних значений в группах. Для бинарных исходов рассчитывалось отношение рисков (RR — risk ratio) с 95% ДИ. При проведении метаанализа была использована модель случайных эффектов с ограниченным методом максимального правдоподобия (REML — restricted maximum likelihood) [32].

Гетерогенность исследований, включенных в метаанализ, была оценена с помощью критерия Q-Кокрана и коэффициента гетерогенности I^2. Неоднородность считалась значимой при $p < 0{,}05$ и/или $I^2 > 50$ %.

Статистическая значимость (p-value) для проверки гипотез была установлена на уровне 0,05 (двусторонняя).

Результаты

Характеристика исследований

В результате начального поиска было выявлено 240 публикаций, соответствовавших запросу, при дополнительном поиске методом снежного кома обнару-

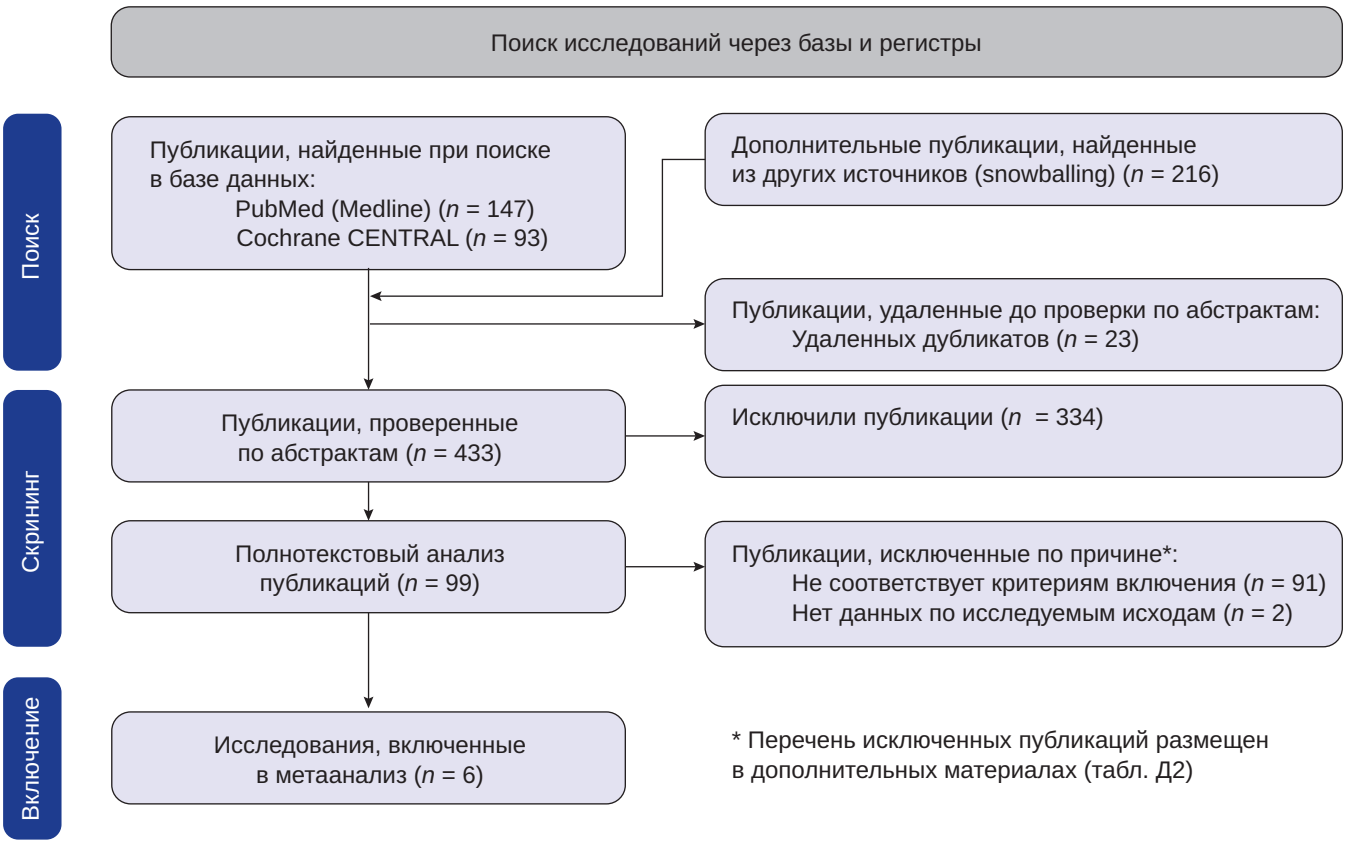

Рис. 1. PRISMA потоковая диаграмма для отбора исследований

Fig. 1. PRISMA flow chart for study selection

Таблица 2. Характеристики исследований, включенных в метаанализ: критерии включения, протоколы анестезии и послеоперационной анальгезии

Table 2. Characteristics of studies included in the meta-analysis: inclusion criteria, anesthesia and postoperative analgesia protocols

Исследование	Критерии включения	Протокол анестезии	Протокол послеоперационной анальгезии	
			Группа ПИ	Группа Болюс
Burns J.W., 1991 [21]	Пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, весом 40–95 кг, подвергающиеся плановой операции на верхних отделах брюшной полости	**ОА:** все пациенты получали премедикацию темазепамом в дозе 20–40 мг перорально. Анестезия индуцировалась тиопенталом (3–6 мг/кг) и поддерживалась оксидом азота (I) и энфлураном в кислороде, при необходимости с добавлением алфентанила	**ПИ:** продленная внутримышечная инфузия кеторолака с нагрузочной дозой 12,5 мг/ч в течение 30 мин и затем в дозе 2,5 мг/ч до окончания исследования. **Болюс:** пациентам также вводили болюсные внутримышечные инъекции натрия хлорида (0,9 %) каждые 4 ч под управлением автоматической компьютерной системы. **Дополнительно:** устройство для контролируемой пациентом анальгезии было настроено на возможность введения пациентами болюсных доз морфина (0,02 мг/кг) с блокировочным интервалом 2 мин для ограничения общей дозы	**ПИ:** для продленной инфузии пациенты получали инфузию натрия хлорида (0,9 %) (плацебо). **Болюс:** болюсные внутримышечные инъекции кеторолака в дозе 10 мг каждые 4 ч с использованием автоматического компьютерного инъектора. **Дополнительно:** устройство для контролируемой пациентом анальгезии, настроенное на болюсы морфина (0,02 мг/кг) с блокировочным интервалом 2 мин
Lavand'homme P.M., 2007 [22]	Роженицы, ASA I–II, запланированное кесарево сечение	**Спинальная анестезия:** все роженицы получали премедикацию 50 мг ранитидина внутривенно, 10 мг метоклопрамида и 30 мл натрия цитрата (0,3 М) перорально. После предварительной инфузии 500 мл сбалансированного солевого раствора проводилась стандартная интратекальная инъекция. В положении сидя пациентке выполнялась спинальная пункция иглой размером 25G (карандашного типа) на уровне L3–L4, после чего инъецировалось 1,8–2 мл раствора гипербарического бупивакаина 0,5 % и суфентанила (конечная концентрация — 4 мг/мл бупивакаина и 1 мкг/мл суфентанила)	**ПИ:** катетер был подключен к эластомерному насосу с 300 мг диклофенака, растворенного в 240 мл, настроенному на подачу 5 мл/ч в течение 48 ч. **Дополнительно:** сразу после восстановления после спинальной анестезии начало функционировать устройство для контролируемой пациентом анальгезии, настроенное на подачу 1 мг морфина по требованию с блокировочным интервалом 5 мин и максимальной дозой 25 мг за 4 ч. При необходимости пациентам разрешалось получать 1 г ацетаминофена каждые 6 ч	**ПИ:** катетер был подключен к эластомерному насосу с 240 мл натрия хлорида (0,9 %) для подачи 5 мл/ч в течение 48 ч. **Болюс:** каждые 12 ч вводилось 75 мг диклофенака, разведенного в 50 мл натрия хлорида (0,9 %), в течение 20 мин. **Дополнительно:** сразу после восстановления после спинальной анестезии начато использование устройства для контролируемой пациентом анальгезии с настройкой на 1 мг морфина по запросу, блокировочным интервалом 5 мин и максимальной дозой 25 мг за 4 ч. При необходимости — 1 г ацетаминофена каждые 6 ч

Продолжение табл. 2

Исследование	Критерии включения	Протокол анестезии	Протокол послеоперационной анальгезии	
			Группа ПИ	Группа Болюс
O'Hara D.A., 1997 [33]	Пациенты в возрасте от 18 лет, весом не менее 40 кг, с умеренной или сильной послеоперационной болью, оцененной по категорической шкале на исходном уровне	**ОА:** все пациенты получали ингаляционную анестезию без сопутствующей эпидуральной анестезии. Премедикация не проводилась. Во время анестезии разрешалось применение фентанила или морфина, мидазолама и до 0,625 мг дроперидола	**ПИ:** нагрузочная доза кеторолака 30 мг внутривенно, затем кеторолак в дозе 2,5 мг/ч. **Болюс:** картридж устройства для контролируемой пациентом анальгезии с концентрацией кеторолака 2 мг/мл. Максимальная допустимая доза (за 24 ч) — 150 мг кеторолака. **Дополнительно:** морфин в дозе 5–10 мг внутримышечно был разрешен по запросу пациента после оценки врачом	**ПИ:** плацебо. **Болюс:** нагрузочная болюсная доза кеторолака 30 мг; контролируемая пациентом анальгезия, кеторолак 4 мг/мл. Максимальная допустимая доза (за 24 ч) — 150 мг кеторолака. **Дополнительно:** инъекция морфина 5–10 мг внутримышечно была разрешена по запросу пациента после оценки врачом
Ready L.B., 1994 [36]	Пациенты, перенесшие крупные ортопедические, гинекологические или общие операции, способные говорить на английском языке, весом не менее 40 кг, достигшие совершеннолетия, способные получать внутривенные препараты и пользоваться устройством для контролируемой пациентом анальгезии; включение в исследование в течение 18 ч после завершения операции; интенсивность боли на исходном уровне умеренная или выше по категорической шкале, а также отсутствие использования контролируемой пациентом анальгезии в послеоперационный период до включения в исследование	Пациенты в исследовании получали анестетики, назначенные анестезиологами. Проведено 203 общих анестезии (из них 9 были в сочетании с регионарными методами, такими как эпидуральная или спинальная анестезия) и 4 спинальные анестезии	**ПИ:** начальная внутривенная болюсная доза кеторолака 30 мг, внутривенная инфузия 5 мг/ч кеторолака. **Болюс:** плацебо внутривенно каждые 3 ч. **Дополнительно:** устройство для контролируемой пациентом анальгезии подавало морфин в дозе 1 мг с блокировочным интервалом 6 мин, ограничением 30 мг/ч за 4 ч или 10 мг/ч за 1 ч	**ПИ:** начальная нагрузочная доза внутривенно плацебо; внутривенная инфузия плацебо. **Болюс:** 15 мг кеторолака внутривенно каждые 3 ч. **Дополнительно:** контролируемая пациентом анальгезия, морфин 1 мг, блокировка 6 мин, лимит 30 мг/ч за 4 ч или 10 мг/ч за 1 ч
Russo A., 2012 [34]	Женщины ASA I, в возрасте 30–50 лет, запланированная лапаротомическая гистерэктомия	**ОА:** во время индукции анестезии пациентам вводился фентанил (4 мкг/кг), пропофол (2 мг/кг) и векурония бромид (0,1 мг/кг). После интубации трахеи анестезия поддерживалась смесью кислорода (40 %), воздуха и севофлурана (2–2,2 %)	**ПИ:** 24-часовой инфузомат (2 мл/ч), содержащий морфин (0,02 мг/кг/ч) и кеторолак (90 мг). **Дополнительно:** трамадол по требованию	**ПИ:** 24-часовой инфузомат (2 мл/ч), содержащий морфин (0,02 мг/кг/ч). **Болюс:** кеторолак вводился болюсами каждые 8 ч. **Дополнительно:** трамадол по требованию

Окончание табл. 2

Исследование	Критерии включения	Протокол анестезии	Протокол послеоперационной анальгезии	
			Группа ПИ	Группа Болюс
Testa G., 1994 [35]	Пациенты в возрасте 20–70 лет, ASA I–II, подвергающиеся плановой неонкологической операции на брюшной полости с ожидаемой средней длительностью 120 мин	**ОА:** премедикация проводилась следующими препаратами: атропина сульфат (0,01 мг/кг) и диазепам (0,2 мг/кг) внутримышечно за 30 мин до операции. Индукция анестезии выполнялась тиопенталом натрия (5 мг/кг). После введения сукцинилхолина (1 мг/кг) выполнялась интубация трахеи. Поддерживающая анестезия: фентанил и дроперидол, оксид азота (I) (60 %) и кислород (40 %). Миорелаксация достигалась введением векурония бромида (0,08 мг/кг). В конце операции вводилась декураризирующая смесь неостигмина (2,5 мг) и атропина сульфата (1,5 мг)	**ПИ + болюс:** использовался кеторолака трометамол (30 мг). Метод введения — внутривенная инфузия с использованием системы контролируемой пациентом анальгезии. Стратегия дозирования: начальная доза — 120 мг кеторолака, разведенного в 30 мл 0,9 % раствора NaCl (с концентрацией 4 мг/мл). Нагрузочная доза — 20 мг (5 мл), болюсная доза — 2 мг (0,5 мл) вводилась по запросу пациента. Интервал блокировки: минимальный интервал между болюсами составлял 5 мин для предотвращения передозировки. Продленная инфузия — 4 мг/ч (1 мл/ч). Максимальная доза за 4 ч — 48 мг (12 мл) без учета нагрузочной дозы. Устройство для контролируемой пациентом анальгезии позволяло пациентам самостоятельно вводить дополнительные болюсы по необходимости, обеспечивая безопасность через механизмы блокировки и ограничения общей дозы в течение 4 ч	**Болюс:** использовался кеторолака трометамол (30 мг), введение осуществлялось внутримышечно. Стратегия дозирования: первая доза — 30 мг внутримышечно сразу после выхода пациента из наркоза. Дозы повторялись каждые 6 ч в течение 24 ч после операции. Для защиты желудочно-кишечного тракта дополнительно вводился гастропротектор (ранитидин)

ОА — общая анестезия; ПИ — продленная инфузия; ASA — American society of anesthesiologists; VAS — Visual analog scale (визуально-аналоговая шкала).

ОА — general anesthesia; ПИ — continuous infusion; ASA — American Society of Anesthesiologists; VAS — Visual Analog Scale.

Таблица 3. Общие характеристики исследований, включенных в метаанализ

Table 3. General characteristics of studies included in the meta-analysis

№	Параметр	Группа	Burns J.W., 1991 [21]	Lavand'homme P.M., 2007 [22]	O'Hara D.A., 1997 [33]	Ready L.B., 1994 [36]	Russo A., 2012 [34]	Testa G., 1994 [35]
1	Журнал		Br J Anaesth	Anesthesiology	Pharmacotherapy	Anesthesiology	Eur Rev Med Pharmacol Sci	Minerva Chir
2	Страна		Великобритания	Бельгия	США	США, Новая Зеландия	Италия	Италия
3	Дизайн исследования		РКИ	РКИ	РКИ	РКИ	РКИ	РКИ
4	Размер выборки	ПИ	19	30	61	65	38	14
		Болюс	23	30	63	68	37	14
5	Тип операции		Абдоминальная хирургия	Абдоминальная хирургия	Абдоминальная хирургия	Смешанная хирургия	Абдоминальная хирургия	Абдоминальная хирургия
6	Тип исследования по числу центров		Одноцентровое	Одноцентровое	Мультицентровое	Мультицентровое	Одноцентровое	Одноцентровое
7	Тип исследования по типу ослепления		Двойное слепое	Двойное слепое	Двойное слепое	Двойное слепое	НД	НД
8	Финансирование		Да	Не указано	Да	Не указано	Не указано	Не указано
9	Возраст, годы, среднее (SD)	ПИ	48,1 (11,9)	31,0 (5,0)	43,0 (10,0)	43,9 (11,8)	38,4 (4,2)	НД
		Болюс	47,1 (11,7)	31,0 (6,0)	43,0 (10,0)	44,3 (14,2)	37 (3,5)	НД
10	Пол, муж (%)	ПИ	47,4	0,0	НД	35,4	0,0	0,0
		Болюс	43,5	0,0	НД	26,5	0,0	0,0
11	Вес, кг, среднее (SD)	ПИ	63,5 (9,6)	71,0 (16,0)	78,0 (21,0)	73,0 (12,8)	56,8 (8,7)	НД
		Болюс	62,7 (12,1)	75,0 (14,0)	76,0 (23,0)	74,0 (16,3)	60,3 (9,5)	НД
12	Тип анестезии		Общая анестезия	Спинальная анестезия	Общая анестезия	Сочетанная анестезия	Общая анестезия	Общая анестезия
13	Длительность операции, мин, среднее (SD)	ПИ	НД	48 (9)	НД	114 (66)	67 (12)	НД
		Болюс	НД	57 (8)	НД	156 (162)	69 (10)	НД
14	Тип анальгетика	ПИ	Кеторолак, морфин	Диклофенак, морфин	Кеторолак, морфин	Кеторолак, морфин	Кеторолак, морфин, трамадол	Кеторолак
		Болюс	Кеторолак, морфин	Диклофенак, морфин	Кеторолак, морфин	Кеторолак, морфин	Кеторолак, морфин, трамадол	Кеторолак

Окончание табл. 3

№	Параметр	Группа	Burns J.W., 1991 [21]	Lavand'homme P.M., 2007 [22]	O'Hara D.A., 1997 [33]	Ready L.B., 1994 [36]	Russo A., 2012 [34]	Testa G., 1994 [35]
15	Тип введения	ПИ	В/м (морфин в/в)	В надфасциальное пространство (диклофенак и морфин в/в)	В/в (дополнительный морфин в/м)	В/в	В/в	В/в
		Болюс	В/м (морфин в/в)	В надфасциальное пространство (диклофенак и морфин в/в)	В/в (дополнительный морфин в/м)	В/в	В/в	В/в
16	Время per-protocol анальгезии, ч	ПИ	48	48	24	24	24	24
		Болюс	48	48	24	24	24	24
17	Общее потребление опиоидов, мг, среднее (SD)	ПИ	100,5 (45,0)	18,0 (12,7)	6,0 (6,8)	33,0 (28,0)	НД	НД
		Болюс	118,5 (47,5)	38,0 (20,0)	6,2 (5,7)	31,0 (18,0)	НД	НД
18	Дополнительная анальгезия, n	ПИ	НД	НД	НД	НД	31	1
		Болюс	НД	НД	НД	НД	8	0
19	Послеоперационная тошнота и рвота, n	ПИ	3	НД	26	44	НД	НД
		Болюс	5	НД	26	42	НД	НД
20	Угнетение дыхания, n	ПИ	НД	НД	0	3	0	НД
		Болюс	НД	НД	0	4	0	НД
21	Уровень боли, 6 ч	ПИ	4,25 (2,30)	НД	НД	2,00 (1,67)	6,00 (2,99)	2,07 (1,03)
		Болюс	3,75 (2,02)	НД	НД	1,52 (1,82)	3,00 (2,02)	2,89 (1,45)
22	Уровень боли, 12 ч	ПИ	НД	3,00 (1,90)	НД	НД	4,00 (2,44)	НД
		Болюс	НД	5,00 (2,00)	НД	НД	4,00 (2,00)	НД
23	Уровень боли, 24 ч	ПИ	3,30 (1,98)	1,00 (1,00)	НД	1,30 (1,20)	4,00 (1,48)	1,93 (1,03)
		Болюс	2,62 (1,53)	2,00 (2,00)	НД	1,30 (1,60)	3,00 (3,29)	1,00 (0,71)
24	Уровень боли, 48 ч	ПИ	1,60 (0,98)	1,00 (1,00)	НД	НД	НД	НД
		Болюс	2,25 (1,35)	1,00 (2,00)	НД	НД	НД	НД

Примечание: в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно; НД — нет данных; ПИ — продленная инфузия; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; SD — стандартное отклонение.

Note: в/м — intramuscular; в/в — intravenous; НД — no data; ПИ — continuous infusion; РКИ — randomized controlled trial; SD — standard deviation.

жено еще 216 статей. После анализа аннотаций были исключены 334 работы. Из оставшихся 99 исследований на этапе изучения полных текстов по указанным причинам были исключены 93 публикации (табл. Д2), 6 статей были включены в данный метаанализ. Процесс отбора публикаций представлен на потоковой диаграмме (рис. 1).

Всего в метаанализ было включено 462 пациента, средний возраст которых составил 38,7 года (размах — от 31,0 до 48,1). В большинстве работ исследования были проведены в рамках периоперационного периода абдоминальной хирургии [21, 22, 33–35], в одном — смешанная когорта некардиальных оперативных вмешательств [36]. В четырех работах применялась общая анестезия [21, 33–35], в одной — спинальная [22] и еще в одной — сочетанная [36]. Внутривенный тип введения НПВП в обеих группах изучался в половине работ [33, 34, 36], в одной работе — внутримышечное введение [21], еще в одной работе — инфузия/инъекции в надфасциальное пространство [22]. В одном исследовании продленная инфузия вводилась внутривенно, а болюсы — внутримышечно [35]. Время наблюдения составило 24 ч [33–36] или 48 ч [21, 22]. Более полная характеристика исследований, включенных в метаанализ, представлена в таблицах 2 и 3.

Метаанализ

Не было обнаружено статистически значимых различий в потреблении опиоидов между группами продленной инфузии и болюсного введения НПВП (p = 0,219) (табл. 4, рис. 2). Статистическая гетерогенность составила 83,88 % (p = 0,001). Среди вторичных конечных точек статистически значимые различия между группами были показаны для потребности в дополнительной анальгезии (p < 0,001). Размер эффекта — 3,739 с 95% ДИ (2,013; 6,945) указывает на меньшую частоту применения дополнительных анальгетиков в группе болюсного введения НПВП. При этом показатель статистической неоднородности I^2 составил менее 0,01 % (p = 0,888) (табл. 4, рис. 2).

Различия в частоте развития послеоперационной тошноты и/или рвоты, угнетения дыхания, а также уровне боли через 6, 12, 24 и 48 ч после окончания хирургического вмешательства не были статистически значимыми (табл. 4, рис. 2–3). Для уровня боли (6, 12 и 24 ч) была показана высокая статистическая неоднородность.

Оценка риска систематической ошибки

Ни в одном анализе не было обнаружено публикационное смещение, p-значения для теста Эггера превышали 0,05 во всех случаях (табл. 4). Воронкообразные диаграммы представлены в дополнительных материалах онлайн-версии статьи (рис. Д1, рис. Д2).

Среди 6 исследований, включенных в метаанализ, для одной работы риск систематической ошибки был оценен как низкий, еще для одной — как средний, 4 работы характеризовались высоким риском систематической ошибки.

Таблица 4. Основные результаты метаанализа

Table 4. Main results of the meta-analysis

Исход		*n* исследований	*n* пациентов	Величина эффекта (95% ДИ)		*p*-value (SMD, RR)	I^2, %	*p*-value (I^2)	тест Эггера (*p*-value)
				SMD	MD				
Потребление опиоидов, мг		4	359	–0,35 (–0,90; 0,21)	–7,15 (–18,93; 4,64)	0,219	83,88	0,001	0,095
Послеоперационная тошнота и/или рвота, *n*		3	299	RR: 1,07 (0,86; 1,32)		0,547	< 0,01	0,816	0,524
Угнетение дыхания, *n*		3	332	RR: 0,83 (0,23; 3,00)		0,774	< 0,01	0,988	0,877
Потребность в доп. анальгезии, *n*		2	103	**RR: 3,74 (2,01; 6,95)**		**< 0,001**	< 0,01	0,888	NA
Уровень боли, см	6 ч	4	278	0,29 (–0,39; 0,98)	0,77 (–0,78; 2,31)	0,402	85,55	0,001	0,309
	12 ч	2	135	–0,50 (–1,49; 0,50)	–1,00 (–2,96; 0,96)	0,328	87,39	0,005	NA
	24 ч	5	338	0,19 (–0,30; 0,68)	0,28 (–0,46; 1,02)	0,453	78,02	0,004	0,220
	48 ч	2	102	–0,24 (–0,75; 0,28)	–0,35 (–0,99; 0,28)	0,374	41,27	0,192	NA

ДИ — доверительный интервал; MD — разница средних (mean difference); NA — не применимо (not applicable); RR — отношение рисков (risk ratio); SMD — стандартизованная разница средних (standardized mean difference).

ДИ — confidence interval; MD — mean difference; NA — not applicable; RR — risk ratio; SMD — standardized mean difference.

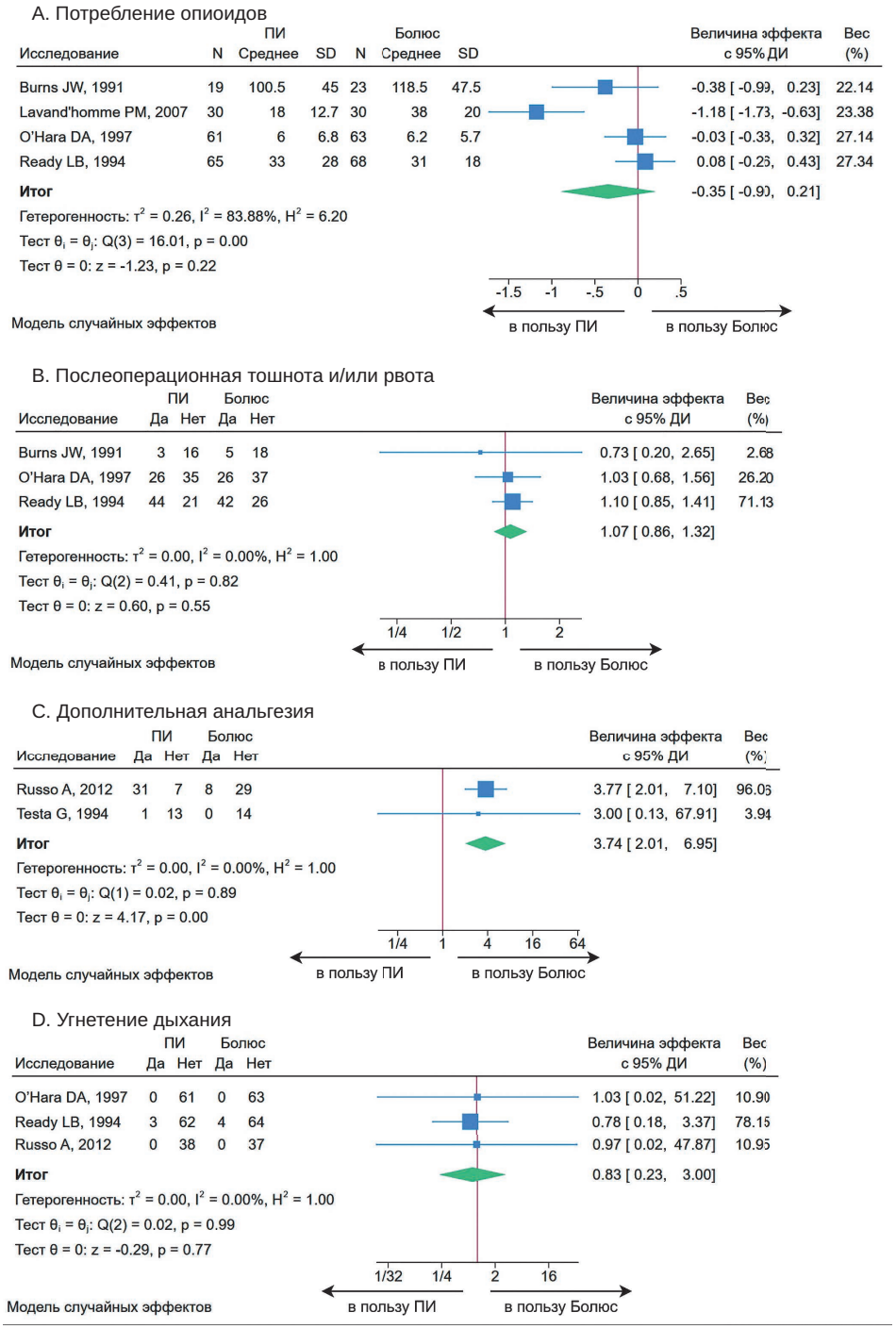

Рис. 2. Форест-плоты, представляющие стандартизованную разницу средних по потреблению опиоидов (A) и отношение рисков (RR — risk ratio) по послеоперационной тошноте и/или рвоте (B), угнетению дыхания (D) и потребности в дополнительной анальгезии (C) в группе ПИ (продленная инфузия) и группе Болюс

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ПИ — продленная инфузия; SD — стандартное отклонение (standard deviation).

Примечание: линия отсутствия эффекта установлена на 0 для потребления опиоидов и на 1 для остальных исходов.

Fig. 2. Forest plots representing the standardized difference in mean opioid consumption (A) and risk ratio (RR — risk ratio) for postoperative nausea and/or vomiting (B), respiratory depression (D), and need for additional analgesia (C) in the CI (continuous infusion) group and the Bolus group

95% ДИ — 95% confidence interval; ПИ — continuous infusion; SD — standard deviation.

Note: The line of no effect was set at 0 for opioid consumption and at 1 for all other outcomes.

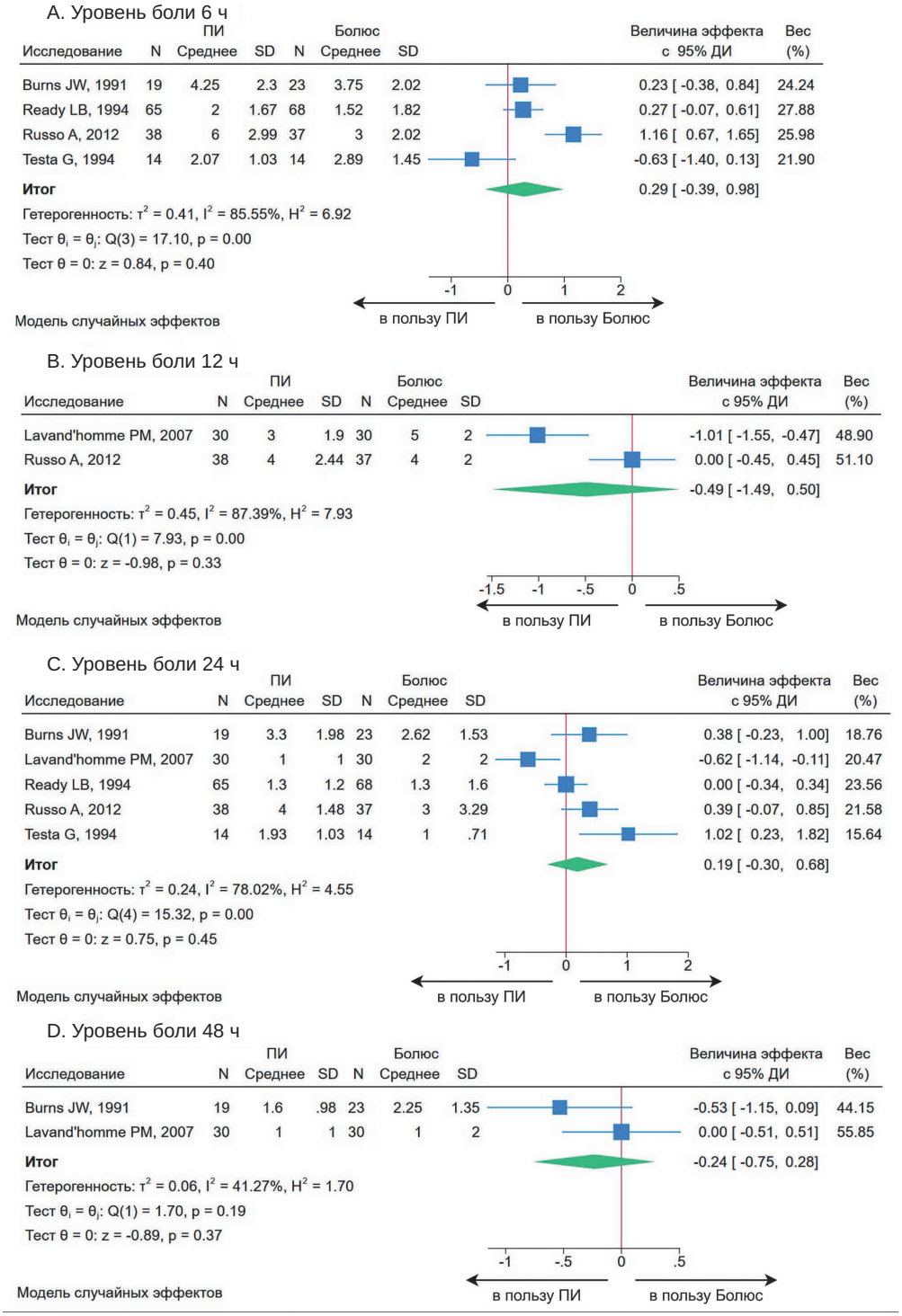

Рис. 3. Форест-плоты, представляющие стандартизованную разницу средних значений по уровню боли через 6 (A), 12 (B), 24 (C) и 48 ч (D) после окончания операции в группе ПИ (продленная инфузия) и группе Болюс

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ПИ — продленная инфузия; SD — стандартное отклонение (standard deviation).

Примечание: линия отсутствия эффекта установлена на 0.

Fig. 3. Forest plots representing the standardized mean difference in pain level at 6 (A), 12 (B), 24 (C), and 48 h (D) after the end of surgery in the CI (continuous infusion) group and the Bolus group

95% ДИ — 95% confidence interval; ПИ — continuous infusion; SD — standard deviation.

Note: The line of no effect was set at 0.

В соответствии с подходом GRADE были сформулированы следующие положения:

1. Методика продленной инфузии НПВП сопоставима с методикой болюсного введения НПВП в рамках послеоперационной анальгезии по количеству потребляемых опиоидов (уровень доказательства очень низкий).
2. Продленная инфузия и болюсное введение НПВП не отличаются по частоте возникновения послеоперационной тошноты и/или рвоты (уровень доказательства низкий).
3. Продленная инфузия и болюсное введение НПВП не отличаются по частоте возникновения угнетения дыхания (уровень доказательства низкий).
4. Потребность в дополнительной анальгезии выше при использовании продленной инфузии НПВП в сравнении с болюсным введением (уровень доказательства низкий).
5. Продленная инфузия и болюсное введение НПВП не отличаются по уровню боли через 6, 12, 24 и 48 ч после окончания оперативного вмешательства (уровень доказательства очень низкий).

Обсуждение

Настоящий метаанализ впервые обобщил данные РКИ, сравнивающих продленную инфузию и болюсное введение НПВП в рамках послеоперационной анальгезии.

Основные результаты

Согласно полученным результатам, между двумя подходами не было выявлено статистически значимых различий в общем потреблении опиоидов, интенсивности боли в различные моменты послеоперационного периода, частоте послеоперационной тошноты и рвоты, а также в эпизодах угнетения дыхания. Однако потребность в дополнительно запрашиваемой анальгезии оказалась статистически значимо выше в группе продленной инфузии. Данный результат кажется несколько неожиданным и противоречащим логике, если не принимать в расчет психологический аспект: боль субъективна, и пациент может испытывать мнимое облегчение после каждого из повторных болюсов НПВП. Продленная инфузия таким эффектом, по-видимому, не обладает.

Связь с предыдущими исследованиями

Проведенный метаанализ не выявил статистически значимых различий между продленной инфузией и болюсным введением НПВП по основным клиническим исходам. Это противоречит другому исследованию, посвященному оценке эффективности кеторолака в составе мультимодальной анальгезии в сочетании с опиоидами, где было показано, что профилактическое введение кеторолака с последующей продленной инфузией у пациентов, перенесших абдоминальные вмешательства, ассоциировалось с улучшением качества обезболивания, снижением уровня кортизола в плазме и достоверным уменьшением частоты побочных эффектов по сравнению с контрольной группой. Хотя разница в потреблении морфина между группами не достигла статистической значимости, авторы отметили выраженный клинически значимый морфинсберегающий эффект, а также отсутствие неблагоприятного влияния на гемостаз и функцию почек [37]. Эти данные подтверждают безопасность и потенциальную клиническую пользу применения кеторолака в режиме продленной инфузии в рамках мультимодального обезболивания после абдоминальной хирургии.

В нарративном обзоре 2025 г., посвященном вопросам внутривенного применения НПВП в клинической практике, были обозначены предполагаемые фармакокинетические и фармакодинамические преимущества режима ПИ, включая поддержание стабильного уровня плазменной концентрации препарата, потенциальное усиление анальгетического эффекта и снижение риска развития побочных реакций [20]. Следует учитывать, что нарративные обзоры могут отражать субъективную позицию авторов, поскольку отбор источников зачастую осуществляется в соответствии с их собственными взглядами. Результаты настоящего метаанализа не подтвердили клинической значимости этих теоретических предпосылок. Выявленное преимущество болюсного введения по показателю потребности в дополнительно запрашиваемой анальгезии может отражать более выраженный пик действия препарата в момент введения или индивидуальные особенности восприятия боли в первые часы послеоперационного периода. Продленная инфузия обеспечивает стабильную концентрацию препарата в плазме, что в теории должно приводить к более равномерному и пролонгированному анальгетическому эффекту. Однако при отсутствии выраженных пиковых значений концентрации может снижаться субъективное ощущение обезболивания. Напротив, болюсное введение обеспечивает более быстрый и ощутимый эффект, что может быть особенно важно в условиях послеоперационного болевого синдрома с переменной интенсивностью.

Результаты настоящего исследования расходятся с выводами метаанализа Howard M.L. et al. [38], в котором продленная инфузия НПВП сравнивалась с плацебо и опиоидами. Большинство исследований продемонстрировали снижение потребности в опиоидах при применении ПИ НПВП. Однако различия в показателях боли часто не достигали статистической значимости, что свидетельствует о том, что, несмотря на теоретические преимущества ПИ НПВП, такие как более стабильный уровень плазменной концентрации препарата, клиническая эффективность данной методики после-

операционной анальгезии остается предметом обсуждения. В отличие от вышеупомянутого метаанализа, в данном исследовании основное внимание было уделено сравнению болюсного введения НПВП с ПИ, в то время как в исследовании Howard M.L. et al. рассматривались различные дозировки ПИ НПВП и ее сопоставление с опиоидными анальгетиками или плацебо. Кроме того, данный метаанализ не включал исследования с детьми. Эти различия в выборке и методологии могут объяснять несоответствия в полученных результатах.

Значимость результатов

Значимость полученных результатов поддерживается следующими выводами:

1. **Сопоставимость методов введения НПВП.**

Полученные результаты имеют важное значение для практики послеоперационной анальгезии, так как они подчеркивают, что, несмотря на теоретические преимущества ПИ НПВП, такие как поддержание стабильного уровня плазменной концентрации, клиническая эффективность этой методики сопоставима с болюсным введением НПВП. Тем не менее относительно потребности в дополнительной анальгезии ПИ НПВП продемонстрировала худшие результаты в сравнении с болюсным введением. Одним из возможных объяснений наблюдаемых результатов является фармакокинетическая особенность ПИ, при которой поддерживается стабильная, но относительно низкая концентрация препарата. В отличие от болюсного введения, при котором достигаются высокие пики концентрации, такой режим может снижать выраженность антиноцицептивного эффекта в острый послеоперационный период, что в свою очередь может приводить к увеличению потребности в дополнительной анальгезии. Стоит отметить, что уровень доказательства всех положений низкий и очень низкий, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

2. **Отсутствие стандартных схем продленной инфузии НПВП и ограниченность данных для всего спектра НПВП.**

Наиболее широко изученным препаратом среди включенных в анализ НПВП являлся кеторолак, применявшийся в обоих исследуемых режимах — ПИ и болюсного введения. Диапазон используемых дозировок варьировал: инфузионные схемы предусматривали скорость введения от 2,5 мг/ч до 5 мг/ч, часто с предварительной нагрузочной дозой, тогда как болюсное введение осуществлялось внутривенно или внутримышечно каждые 4–8 ч в дозах от 10 мг до 30 мг. Подобная вариативность в подходах к дозированию отражает отсутствие стандартизации режима инфузионного введения НПВП, что затрудняет формирование обобщенных клинических рекомендаций и подчеркивает необходимость унификации протоколов назначения с учетом фармакокинетики конкретного препарата и клинико-биологических характеристик пациента (возраста, массы тела, функционального состояния печени и почек), а также сопутствующих заболеваний.

В отличие от болюсного режима, для которого в большинстве случаев предусмотрены официальные рекомендации по дозированию, ПИ нередко осуществляется на основе эмпирически адаптированных схем. Это создает риски как недостаточной анальгезии, так и увеличения частоты нежелательных эффектов. При этом для некоторых препаратов, таких как ибупрофен, производственные инструкции уже содержат ограничения по максимальной суточной дозе и длительности инфузии, что подчеркивает необходимость их строгого соблюдения.

Сильные стороны и ограничения

К сильным сторонам настоящего метаанализа относятся строгий протокол исследования с предварительной регистрацией, включение только РКИ, стандартизированный процесс извлечения и анализа данных.

К ограничениям исследования относится существенная гетерогенность включенных исследований по типам хирургических вмешательств, схемам дозирования НПВП и критериям оценки боли, что ограничивает возможность проведения прямого сравнения и снижает внутреннюю валидность полученных результатов. Некоторые исследования демонстрировали преимущества ПИ НПВП только при наличии доступа к контролируемой пациентом анальгезии, что указывает на зависимость потенциального морфинсберегающего эффекта от организационно-технических факторов. Дополнительно стоит отметить, что все исследования имеют малый объемом выборок, для части исследований характерная короткая длительность наблюдения (≤ 24 ч). Проведение метарегрессии также было невозможно ввиду малого числа исследований.

Дополнительным ограничением является высокий риск систематической ошибки в ряде проанализированных исследований. Преобладание работ, выполненных в условиях абдоминальной хирургии, ограничивает возможность экстраполяции результатов на другие типы оперативных вмешательств.

Кроме того, в большинстве включенных в анализ исследований применялись фиксированные скорости и дозировки инфузии, которые не всегда были адаптированы к индивидуальным характеристикам пациентов, в то время как болюсное введение обеспечивало более гибкий и быстрый контроль болевого синдрома. Следует также учитывать, что в одном из исследований ПИ НПВП была осуществлена в надфасциальное пространство, что значительно отличается от системного внутривенного введения и может влиять на клинический эффект.

В метаанализ включены РКИ 20–30-летней давности в связи с отсутствием более новых исследований.

С тех пор многое изменилось: появились новые НПВП, модифицированы некоторые правила выполнения РКИ, все это снижает качество полученных доказательств, но подтверждает заключение о необходимости проведения новых исследований.

Дальнейшее направление исследований

Полученные данные подчеркивают необходимость проведения крупных многоцентровых РКИ с унифицированным дизайном, стандартами введения НПВП и единообразной оценкой исходов. Особое внимание должно быть уделено анализу подгрупп пациентов в зависимости от типа операции и стратегии мультимодальной анальгезии.

Заключение

Несмотря на фармакологические предпосылки, ПИ НПВП не продемонстрировала клинических преимуществ перед болюсным введением по большинству анализируемых показателей. В условиях мультимодальной анальгезии оба подхода могут рассматриваться как сопоставимо эффективные, однако выбор метода должен учитывать организационные возможности и индивидуальные потребности пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Disclosure. The authors declare no competing interests.
Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.
Этическое утверждение. Не требуется.
Ethics approval. Not required.
Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.
Декларация о наличии данных. Авторы подтверждают, что данные, поддерживающие выводы этого исследования, доступны в статье и ее дополнительных материалах в онлайн-версии статьи.
Data Availability Statement. The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article and its supplementary materials.

ORCID авторов:

Каданцева К.К. — 0000-0002-6593-8580
Берикашвили Л.Б. — 0000-0001-9267-3664
Шеметова М.М. — 0000-0003-0872-1825
Короленок Е.М. — 0009-0007-5731-9273
Смирнова Н.Ю. — 0009-0000-6887-5493
Ядгаров М.Я. — 0000-0003-3792-1682
Рыжков П.В. — 0009-0006-7107-7816
Абрамова И.С. — 0009-0006-7046-0274
Яковлев А.А. — 0000-0002-8482-1249
Лихванцев В.В. — 0000-0002-5442-6950

Литература/References

[1] *Adamina M., Kehlet H., Tomlinson G.A., et al.* Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. Surgery. 2011; 149(6): 830–840. DOI: 10.1016/J.SURG.2010.11.003
[2] *Kehlet H., Jorgensen C.C.* Advancing Surgical Outcomes Research and Quality Improvement Within an Enhanced Recovery Program Framework. Ann Surg. 2016; 264(2): 237–238. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001674
[3] *Joshi G.P., Kehlet H.* Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management? Anesthesiology. 2013; 118(4): 780–782. DOI: 10.1097/ALN.0B013E31828866E1
[4] *Savarese J.J., Tabler N.G.* Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. J Healthc Risk Manag. 2017; 37(1): 24–30. DOI: 10.1002/JHRM.21262

[5] *Long D.R., Lihn A.L., Friedrich S., et al.* Association between intraoperative opioid administration and 30-day readmission: a pre-specified analysis of registry data from a healthcare network in New England. Br J Anaesth. 2018; 120(5): 1090–1102. DOI: 10.1016/J.BJA.2017.12.044

[6] *Lee B., Schug S.A., Joshi G.P., et al.* Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT) - An update. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018; 32(2): 101–111. DOI: 10.1016/J.BPA.2018.06.012

[7] *Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L.* Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. JAMA Surg. 2017; 152(7): 691–697. DOI: 10.1001/JAMASURG.2017.0898

[8] *Карелов А.Е., Хмара В.М., Орозалиев И.Э. и др.* Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при абдоминальных и вертебральных операциях. Анестезиология и реаниматология. 2023; (5): 52–57. [*Karelov A.E., Khmara V.M., Orozaliev I.E. et al.* Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orenadrine combination in abdominal and vertebral surgery. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2023; (5): 52–57. (In Russ)] DOI: 10.17116/anaesthesiology202305152

[9] *Данилов М.С., Симутис И.С., Салыгина Д.С. и др.* Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде. Общая реаниматология. 2024; 20(1): 24–30. [*Danilov M.S., Simutis I.S., Salygina D.S., et al.* Preemptive Analgesia with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Perioperative Period. General reanimatology. 2024; 20(1): 24–30. (In Russ)] DOI: 10.15360/1813-9779-2024-1-24-30

[10] *Martinez V., Beloeil H., Marret E., et al.* Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth. 2017; 118(1): 22–31. DOI: 10.1093/BJA/AEW391

[11] *Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др.* Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. 2019; 2019(4): 9–33. [*Ovechkin A.M., Bayalieva A.Zh., Ezhevskaya A.A., et al.* Postoperative analgesia. Clinical Guidelines. Annals of Critical Care. 2019; 2019(4): 9–33. (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33

[12] *Овечкин А.М.* Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009; 3(2): 5–14. [*Ovechkin A.M.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in anesthesiology and surgery. Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2009; 3(2): 5–14. (In Russ)]

[13] *Burian M., Geisslinger G.* COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. Pharmacol Ther. 2005; 107(2): 139–154. DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2005.02.004

[14] *Domer F.* Characterization of the analgesic activity of ketorolac in mice. Eur J Pharmacol. 1990; 177(3): 127–135. DOI: 10.1016/0014-2999(90)90262-5

[15] *Hyers T.M., Tricomi S.M., Liao J.J.* Inhibition of some human neutrophil functions by the cyclooxygenase inhibitor ketorolac tromethamine. J Leukoc Biol. 1992; 51(5): 490–495. DOI: 10.1002/JLB.51.5.490

[16] *Murphy P., Kasotakis G., Haut E., et al.* Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of acute pain after orthopedic trauma: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Orthopedic Trauma Association. Trauma Surg Acute Care Open. 2023; 8(1): e001056. Accessed May 17, 2025. Available at: https://scholarlycommons.henryford.com/orthopaedics_articles/456

[17] *Fillingham Y.A., Hannon C.P., Roberts K.C., et al.* The Efficacy and Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Total Joint Arthroplasty: Systematic Review and Direct Meta-Analysis. J Arthroplasty. 2020; 35(10): 2739–2758. DOI: 10.1016/J.ARTH.2020.05.035

[18] *Yu Y.D., Hwang J.H., Seo Y.E., et al.* Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs as Patient Controlled Analgesia on Early Bowel Function Recovery after Radical Cystectomy. Sci Reports. 2018; 8(1): 1–8. DOI: 10.1038/s41598-018-22677-z

[19] *Davies N.M., Skjodt N.M.* Choosing the right nonsteroidal anti-inflammatory drug for the right patient: a pharmacokinetic approach. Clin Pharmacokinet. 2000; 38(5): 377–392. DOI: 10.2165/00003088-200038050-00001

[20] *Maurice-Szamburski A., Quemeneur C., Rozier R., et al.* Intravenously Administered Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Clinical Practice: A Narrative Review. Pharm (Basel, Switzerland). 2025; 13(1): 18. DOI: 10.3390/PHARMACY13010018

[21] *Burns J.W., Aitken H.A., Bullingham R.E.S., et al.* Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent i.m. administration of ketorolac. Br J Anaesth. 1991; 67(3): 235–238. DOI: 10.1093/BJA/67.3.235

[22] *Lavand'homme P.M., Roelants F., Waterloos H., et al.* Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. Anesthesiology. 2007; 106(6): 1220–1225. DOI: 10.1097/01.ANES.0000267606.17387.1D

[23] *Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ. 2021; 372. DOI: 10.1136/BMJ.N71

[24] Litmaps / Your Literature Review Assistant. Accessed May 19, 2025. Available at: https://www.litmaps.com/

[25] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Accessed May 19, 2025. Available at: https://training.cochrane.org/handbook

[26] *Luo D., Wan X., Liu J., et al.* Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. Stat Methods Med Res. 2018; 27(6): 1785–1805. DOI: 10.1177/0962280216669183

[27] *Wan X., Wang W., Liu J., et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol. 2014; 14(1): 1–13. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135/TABLES/3

[28] *Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019; 366: l4898. DOI: 10.1136/BMJ.L4898

[29] *Lin L. Chu H.* Quantifying publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2018; 74(3): 785–794. DOI: 10.1111/BIOM.12817

[30] GRADE Handbook | Cochrane Training. Accessed May 19, 2025. Available at: https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook

[31] *Admiraal M., Hermanns H., Hermanides J., et al.* Study protocol for the TRUSt trial: a pragmatic randomised controlled trial comparing the standard of care with a transitional pain service for patients at risk of chronic postsurgical pain undergoing surgery. BMJ Open. 2021; 11(8): e049676. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2021-049676

[32] *Seide S.E., Röver C., Friede T.* Likelihood-based random-effects meta-analysis with few studies: Empirical and simulation studies. BMC Med Res Methodol. 2019; 19(1): 1–14. DOI: 10.1186/S12874-018-0618-3/FIGURES/5

[33] *O'Hara D., Fanciullo G., Hubbard L., et al.* Evaluation of the safety and efficacy of ketorolac versus morphine by patient-controlled analgesia for postoperative pain. Pharmacotherapy. 1997; 17(5): 891–899.

[34] *Russo A., Di Stasio E., Bevilacqua F., et al.* Efficacy of scheduled time ketorolac administration compared to continuous infusion for post-operative pain after abdominal surgery. European review for medical and pharmacological sciences. 2012; 16(12): 1675–1679.

[35] *Testa G., Borzomati V., Rossi A., et al.* Impiego del ketorolac in patient controlled analgesia (PCA) nel dolore postoperatorio. Minerva chirurgica. 1994; 49(4): 357–362. [*Testa G., Borzomati V., Rossi A., et al*. Use of ketorolac in patient controlled analgesia (PCA) in postoperative pain. Minerva chirurgica. 1994; 49(4): 357–362 (In Italian)].

[36] *Ready L.B., Brown C.R., Stahlgren L.H., et al.* Evaluation of intravenous ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Anesthesiology. 1994; 80(6): 1277–1286. DOI: 10.1097/00000542-199406000-00015

[37] *Varrassi G., Panella L., Piroli A., et al.* The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and endocrine-metabolic response. Anesth Analg. 1994; 78(3): 514–519. DOI: 10.1213/00000539-199403000-00017

[38] *Howard M.L., Isaacs A.N., Nisly S.A.* Continuous Infusion Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Perioperative Pain Management. J Pharm Pract. 2018; 31(1): 66–81. DOI: 10.1177/0897190016665539