

Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при абдоминальных и вертебральных операциях

© А.Е. КАРЕЛОВ¹, В.М. ХМАРА¹, И.Э. ОРОЗАЛИЕВ¹, М.К. КЕЛЛАРЕВ¹, Т.Г. ПЕТРОСЯН¹, Д.А. КАРЕЛОВ², Д.В. ЗАБОЛОТСКИЙ²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Ведущей жалобой в раннем послеоперационном периоде является боль, поэтому изучение новой комбинации анальгетиков для применения после операции остается актуальным.

Цель исследования. Оценка обезболивающей эффективности периоперационного применения комбинации диклофенака и орфенадрин после абдоминальных и вертебральных операций.

Материал и методы. В настоящее простое проспективное рандомизированное контролируемое исследование включены 48 пациентов. Пациентам была выполнена либо эндовидеоскопическая односторонняя гемиколэктомия по поводу рака толстой кишки, либо операция на позвоночнике по поводу дегенеративно-дистрофических или посттравматических изменений с транспедикулярной фиксацией 2–4 сегментов. Интраоперационное обезболивание осуществляли болюсным внутривенным введением фентанила по 0,1–0,2 мг; последнюю инъекцию производили за 15–25 мин до конца операции в дозе 0,1 мг. В Н-группе периоперационное обезболивание начинали перед операцией путем внутривенного инфузионного введения 250 мл официального раствора, содержащего 75 мг неселективного ингибитора циклооксигеназы диклофенака и 30 мг миорелаксанта центрального действия орфенадрин в рамках стратегии упреждающей анальгезии. Повторное введение этого препарата выполняли через 12 ч. Пациентам К-группы после пробуждения внутривенно вводили 50 мг декскетопрофена; инъекцию этого препарата повторяли через 8 ч. При достижении интенсивности боли более 4 баллов по визуально-аналоговой шкале после введения ингибитора циклооксигеназы внутримышечно назначали 20 мг тримеперидина, инъекцию которого повторяли при необходимости через 8 ч. Внутривенная инфузия 1000 мг парацетамола назначалась при выявлении интенсивной боли (более 4 баллов) после применения опиоида; повторные введения выполняли не ранее чем через 6 ч. Для статистического анализа использован *t*-критерий Стьюдента для независимых показателей.

Результаты. При статистической обработке полученных материалы получена достоверная разница средних значений интенсивности боли в покое между группами пациентов в момент пробуждения после операции ($p=0,04$) и через 12 ч после окончания хирургического вмешательства ($p=0,001$). Статистически достоверные различия также получены при анализе в группах средних доз и тримеперидина ($p=0,001$), и парацетамола ($p=0,01$) в первые 24 ч после операции.

Выводы. 1) Упреждающая анальгезия внутривенной инфузией раствора, содержащего неселективный ингибитор циклооксигеназы диклофенак и миорелаксант центрального действия, с повторным применением этого препарата через 12 ч позволяет снизить интенсивность послеоперационной боли в покое в сравнении с применением неселективного ингибитора циклооксигеназы только в послеоперационный период у пациентов после абдоминальных и вертебральных операций. 2) Комбинация диклофенака и орфенадрин обладает опиоид-сберегающим эффектом у пациентов, перенесших абдоминальную операцию или операцию на позвоночнике.

Ключевые слова: послеоперационная анальгезия, диклофенак, орфенадрин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карелов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>

Хмара В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1326-916X>

Орозадиев И.Э. — <https://orcid.org/0009-0001-8975-9368>

Келларев М.К. — <https://orcid.org/0009-0006-9293-3220>

Петросян Т.Г. — <https://orcid.org/0009-0008-0316-5747>

Карелов Д.А. — <https://orcid.org/0009-0004-3117-9450>

Заболотский Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6127-0798>

Автор, ответственный за переписку: Карелов А.Е. — e-mail: a.karelov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карелов А.Е., Хмара В.М., Орозадиев И.Э., Келларев М.К., Петросян Т.Г., Карелов Д.А., Заболотский Д.В. Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при абдоминальных и вертебральных операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;5:52–57. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305152>

Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orfenadrine combination in abdominal and vertebral surgery

© A.E. KARELOV¹, V.M. KHMARA¹, I.E. OROZALIEV¹, M.V. KELLAREV¹, T.G. PETROSYAN¹, D.A. KARELOV², D.V. ZABOLOTSKII²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. The leading complaint in the early postoperative period is pain, so the study of a new combination of analgesics for use after surgery remains relevant.

Objective. Evaluation of the analgesic efficacy of perioperative use of a combination of diclofenac and orphenadrine after abdominal and vertebral operations.

Material and methods. A total of 48 patients were included in this simple prospective randomized controlled trial. The patients underwent either endovideoscopic unilateral hemicolectomy for colon cancer or spinal surgery for degenerative-dystrophic or post-traumatic changes with transpedicular fixation of 2–4 segments. Intraoperative analgesia was carried out by bolus intravenous administration of fentanyl at a dose of 0.1–0.2 mg; the last injection was made 15–25 minutes before the end of the surgery at a dose of 0.1 mg. In the H-group ($n=24$), perioperative analgesia was initiated preoperatively with an intravenous infusion of 250 ml of an official solution containing 75 mg of the non-selective cyclooxygenase inhibitor diclofenac and 30 mg of the central muscle relaxant orphenadrine as preemptive analgesia. The injection of this drug was repeated after 12 hours. Patients of the K-group ($n=24$) after awakening were intravenously injected with 50 mg of dexketoprofen; the injection of this drug was repeated after 8 hours. When pain intensity reached 5 or more points on a visual analog scale after the administration of a cyclooxygenase inhibitor, 20 mg of trimeperidine was injected intramuscularly, the injection of which was repeated if necessary after 8 hours. An intravenous infusion of 1000 mg of paracetamol was prescribed for the detection of intense pain (greater than 4 points of VAS) after the use of an opioid; repeated injections were performed no earlier than 6 hours later. For statistical analysis, Student's t-test was used for independent indicators.

Results. A significant difference was obtained between the average values of pain intensity between groups of patients at the time of awakening after surgery ($p=0.04$) and at rest 12 hours after the end of surgery ($p=0.001$). Statistically significant differences were also obtained in the analysis in the medium dose groups of both trimeperidine ($p=0.001$) and paracetamol ($p=0.01$) in the first 24 hours after surgery.

Conclusions. 1) Preemptive analgesia by intravenous infusion of a solution containing the non-selective cyclooxygenase inhibitor diclofenac and a central muscle relaxant, with continued use of this drug, reduces the intensity of postoperative pain at rest compared with the use of a non-selective cyclooxygenase inhibitor only in the postoperative period in patients after abdominal and vertebral operations. 2) The combination of diclofenac and orphenadrine has an opioid-sparing effect in patients undergoing abdominal or spinal surgery.

Keywords: postoperative pain, diclofenac, orfenadrine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karelov A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>

Khmara V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1326-916X>

Orozaliev I.E. — <https://orcid.org/0009-0001-8975-9368>

Kellarev M.V. — <https://orcid.org/0009-0006-9293-3220>

Petrosyan T.G. — <https://orcid.org/0009-0008-0316-5747>

Karelov D.A. — <https://orcid.org/0009-0004-3117-9450>

Zabolotskii D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6127-0798>

Corresponding author: Karelov A.E. — e-mail: a.karelov@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karelov AE, Khmara VM, Orozaliev IE, Kellarev MV, Petrosyan TG, Karelov DA, Zabolotskii DV. Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orfenadrine combination in abdominal and vertebral surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestziologiya i Reanimatologiya*. 2023;5:52–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305152>

Введение

Как известно, ведущей жалобой в раннем послеоперационном периоде является боль, при этом часто отмечается достаточно высокая ее интенсивность. Выраженная боль после операции признается серьезной проблемой современной анестезиологии, поскольку она не только ухудшает качество жизни хирургических пациентов [1], но и ведет к усилению беспокойства и тревоги [2], задержке выписки из стациона-

ра и увеличению финансовых затрат на лечение [3], возникновению хронических проблем со здоровьем [4].

Несмотря на существенный прогресс в области физиологии и фармакологии боли, добиться полного обезболивания удается не всегда. Так, Е.М.К. Walker и соавт. (2016) показали, что боль после хирургического вмешательства практически отсутствовала у 50% пациентов, в то же время умеренная послеоперационная боль встречалась у 37% хирургических пациентов, а 11% страдали от боли высо-

кой интенсивности [5], что подчеркивает необходимость совершенствования методов борьбы с ней.

Мировая фармацевтическая промышленность добивается прогресса в лечении боли несколькими путями. Во-первых, не останавливается процесс поиска новых веществ с анальгетической активностью [6]. Во-вторых, создаются внутривенные формы давно известных препаратов [7]. В-третьих, для клинического применения предлагаются комбинации препаратов с разными механизмами действия [8].

Применение фиксированной комбинации неселективного ингибитора циклооксигеназы и миорелаксанта центрального действия выглядит перспективным методом борьбы с послеоперационной болью в рамках мультимодального обезболивания, однако для окончательного вывода необходимо провести углубленное изучение такой возможности. Принимая во внимание вышесказанное, было выполнено настоящее исследование, цель которого — оценка обезболивающей эффективности периоперационного применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина после абдоминальных и вертебральных операций.

Материал и методы

В настоящее простое проспективное рандомизированное контролируемое исследование включены 48 пациентов, которые перенесли различные варианты хирургического лечения. Пациентам была выполнена либо эндовидеоскопическая односторонняя гемиколэктомия по поводу рака толстой кишки, либо операция на позвоночнике по поводу дегенеративно-дистрофических или посттравматических изменений с транспедикулярной фиксацией 2—4 сегментов.

В табл. 1 представлены данные о распределении пациентов по полу, возрасту, массе тела и продолжительности операции.

Критерии включения в исследование: согласие пациента, возраст старше 18 лет, плановое хирургическое вмешательство по поводу заболевания толстой кишки или плановая операция на позвоночнике под общей анестезией, отсутствие противопоказаний к применению указанных в протоколе исследования фармакологических препаратов, физиологический класс пациента I—III по шкале Американского общества анестезиологов (ASA), индекс массы тела в пределах от 20 до 32 кг/м².

Критерии невключения в исследование: масса тела менее 50 кг, планирование применения любого варианта регионарной анестезии, заболевания/состояния, которые,

по мнению исследователей, могут препятствовать участию пациента в настоящем исследовании.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия по ходу исследования, возникновение осложнений в первые 24 ч после операции.

Общая анестезия с применением миорелаксантов, интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких у всех пациентов была выполнена по стандартному протоколу. Интраоперационное обезболивание осуществляли болюсным внутривенным введением фентанила по 0,1—0,2 мг; последнюю инъекцию в дозе 0,1 мг выполняли за 15—25 мин до конца операции. Все пациенты были экстубированы на операционном столе. В послеоперационном периоде пациенты находились в палатах интенсивной терапии, где под наблюдением медперсонала проводился мониторинг витальных функций.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: Н-группу и К-группу по 24 человека. В Н-группе периоперационное обезболивание начинали перед операцией путем внутривенного инфузионного капельного введения 250 мл официального раствора, содержащего 75 мг неселективного ингибитора циклооксигеназы диклофенака и 30 мг миорелаксанта центрального действия орфенадрина (препарат «Неодолпасе» производства компании Fresenius Kabi Austria GmbH), и проводили в течение 2 ч в рамках стратегии упреждающей анальгезии. Повторное введение этого препарата выполняли через 12 ч. Пациентам К-группы после пробуждения внутривенно вводили 50 мг декскетопрофена; инъекцию этого препарата повторяли через 8 ч.

При достижении интенсивности боли более 4 баллов по визуально-аналоговой шкале (VAS) после введения ингибитора циклооксигеназы внутримышечно назначали 20 мг тримеперидина, инъекцию которого повторяли при необходимости через 8 ч.

Внутривенная инфузия 1000 мг парацетамола назначалась при выявлении интенсивной боли (более 4 баллов) после применения опиоида; повторные введения выполняли не ранее чем через 6 ч.

В качестве последней линии терапии (rescue therapy) интенсивной боли была запланирована внутримышечная инъекция 10 мг морфина, но этот сценарий ни разу не был реализован.

Интенсивность боли оценивали с помощью VAS в диапазоне от 0 баллов (нет боли) до 10 баллов (боль максимальной интенсивности). Оценку интенсивности боли проводили при выходе пациента из анестезии, через 3 ч, 6 ч, 12 ч и 24 ч после окончания хирургического вмешательства.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту (n=48)

Table 1. Distribution of patients by gender and age (n=48)

Группа	Число	Возраст, годы (M; SD)	Масса тела, кг (M; SD)	Продолжительность операции, мин (M; SD)
Абдоминальные операции				
мужчины	15	64,4; 10,8	77,3; 11,6	127,1; 28,1
женщины	9			
всего	24			
Операции на позвоночнике				
мужчины	9	70,0; 10,1	77,3; 16,3	129,2; 29,1
женщины	15			
всего	24			

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол №4 от 04.04.23).

В качестве контрольных точек изучали интенсивность боли в покое по VAS: 1) в момент пробуждения после операции, 2) через 3 ч после окончания операции, 3) через 6 ч после окончания операции, 4) через 12 ч после окончания операции, 5) через 24 ч после окончания операции. Кроме того, анализировали среднюю дозу тримеперидина в первые 24 ч после операции и среднюю дозу парацетамола в первые 24 ч после операции.

После получения результатов и формирования электронной базы данных ее статистическая обработка была проведена в среде программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка на нормальность распределения каждой подгруппы проводилась с помощью K^2 -критерия D'Agostino-Pearson ($p > 0,05$ при $K^2 = 0,15 - 0,51$) Для статистического анализа использованы z -тест Fisher и критерий χ^2 Pearson. Статистически достоверными различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

При статистической обработке данных получена достоверная разница средних значений интенсивности боли в покое между группами пациентов в момент пробуждения после

операции ($Z = 3,00$; $p = 0,03$) и через 12 ч после окончания хирургического вмешательства ($Z = 3,92$; $p = 0,00009$). В табл. 2 количественно продемонстрированы результаты статистического анализа изменений интенсивности боли в послеоперационный период. На рис. 1, 2 представлены диаграммы размаха интенсивности боли у пациентов Н-группы и К-группы при пробуждении и через 12 ч после окончания операции.

Статистически достоверные различия также получены при анализе в группах средних доз как тримеперидина ($Z = 2,97$; $p = 0,003$), так и парацетамола ($\chi^2 = 3,81$; $p = 0,05$) в первые 24 ч после операции. В табл. 3 показаны результаты статистического анализа средних доз тримеперидина и парацетамола в первые 24 ч после операции, а на рис. 3, 4 представлены диаграммы размаха сравнения этих показателей в Н-группе и К-группе.

Обсуждение

Упреждающая аналгезия ингибиторами циклооксигеназы известна с начала 1990-х годов, и за это время она зарекомендовала себя как действенный инструмент снижения интенсивности послеоперационной боли [9]. В основе этой концепции лежит представление о том, что ведущим механизмом развития посттравматической, в частности послеоперационной, боли является периферическая сенситизация

Таблица 2. Интенсивность боли в различных контрольных точках у пациентов Н-группы и К-группы

Table 2. Pain intensity at various control points in patients of N-group and K-group

Группа	Пробуждение (M; SD)	3 ч (M; SD)	6 ч (M; SD)	12 ч (M; SD)	24 ч (M; SD)
Н-группа	3,0; 0,6	3,9; 0,4	5,3; 0,5	4,1	3,8; 1,0
К-группа	3,5; 0,7	4,0; 0,6	5,3; 0,5	4,9	3,9; 0,8
<i>p</i>	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

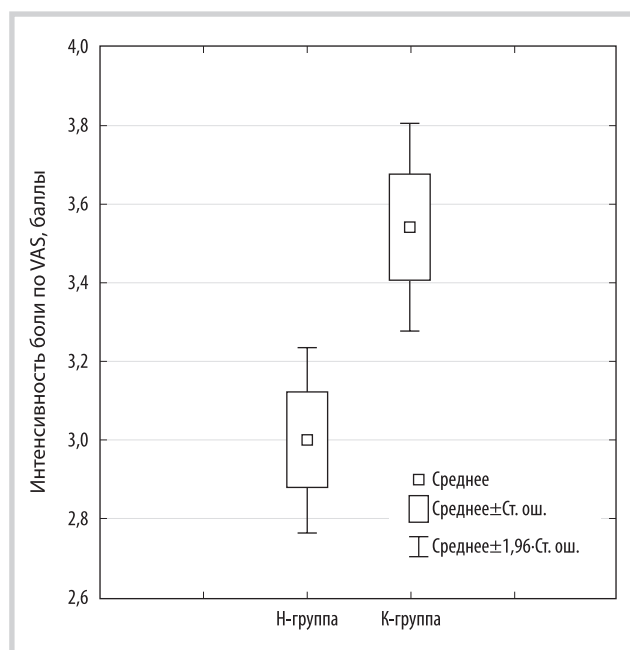


Рис. 1. Интенсивность боли у пациентов Н-группы и К-группы при пробуждении ($n=48$).

Fig. 1. Pain intensity in patients of N-group and K-group on awakening from anesthesia ($n=48$).

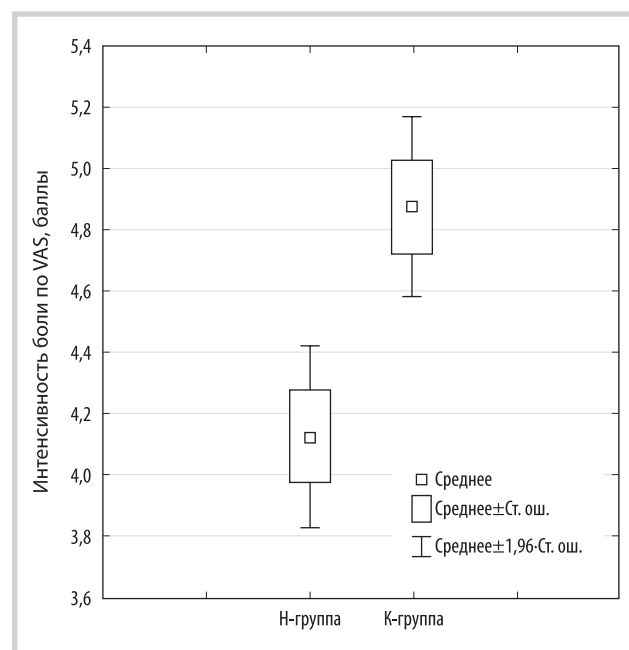


Рис. 2. Интенсивность боли в покое у пациентов Н-группы и К-группы через 12 ч после окончания операции ($n=48$).

Fig. 2. Pain intensity at rest in patients of N-group and K-group 12 hours after the end of surgery ($n=48$).

Таблица 3. Сравнение средних доз тримеперидина и парацетамола у пациентов Н-группы и К-группы в первые 24 ч после операции
Table 3. Comparison of average doses of trimeperidine and paracetamol in patients of N-group and K-group in the first 24 hours after surgery

Группа	Средняя доза тримепиридина, мг (<i>M</i> ; <i>SD</i>)	Средняя доза парацетамола, мг (<i>M</i> ; <i>SD</i>)
Н-группа	41,7; 11,7	541,7; 509,0
К-группа	51,7; 11,7	1000,0; 722,3
<i>p</i>	<0,05	<0,05

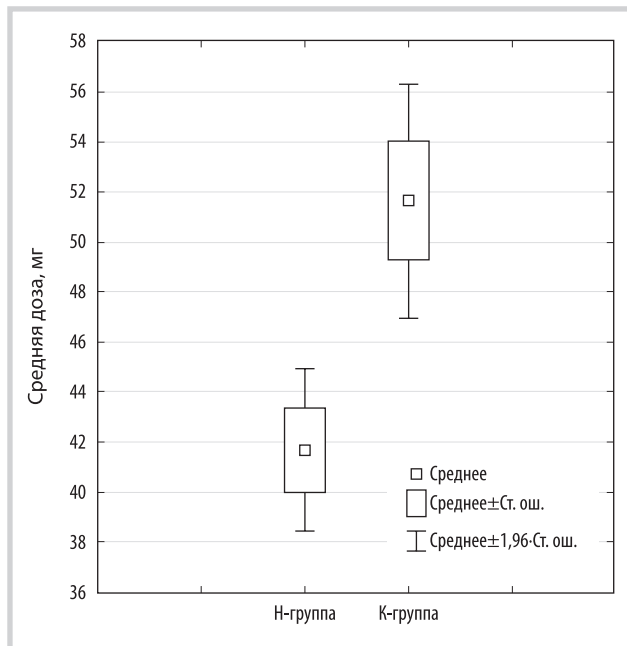


Рис. 3. Средние дозы тримеперидина у пациентов Н-группы и К-группы в первые 24 ч после операции ($n=48$).

Fig. 3. Average doses of trimeperidine in patients of N-group and K-group in the first 24 hours after surgery ($n=48$).

вследствие развития асептического воспаления и облегчения возбудимости ноцицепторов в месте травмы [10], а ингибиторы циклооксигеназы эффективно снижают концентрацию медиаторов воспаления простагландинов, купируя периферическую сенситизацию и снижая интенсивность боли.

Появление в арсенале анестезиолога нового препарата для противодействия развитию центральной сенситизации закономерно вызывает интерес. Особое внимание к «Неодолпасе» возникает в связи с комбинацией хорошо известного неселективного ингибитора циклооксигеназы диклофенака и миорелаксанта центрального действия орфенадрина. Сочетание мощного противовоспалительного эффекта и ингибирования рефлекторного мышечного напряжения, которое способствует появлению дополнительного компонента послеоперационной боли, а именно ишемического ее варианта, обуславливает более широкие возможности этого лекарственного средства. Более того, действие орфенадрина потенцируется его способностью вызывать легкую вазодилатацию и улучшать микроциркуляцию в месте травмы с вымыванием медиаторов воспаления; он также обеспечивает мягкую седацию. Целесообразность применения фиксированной комбинации отражена в европейских рекомендациях (EFNS, 2014). Препарат также вошел в европейские рекомендации по терапии периоперационной боли (2017) [11].

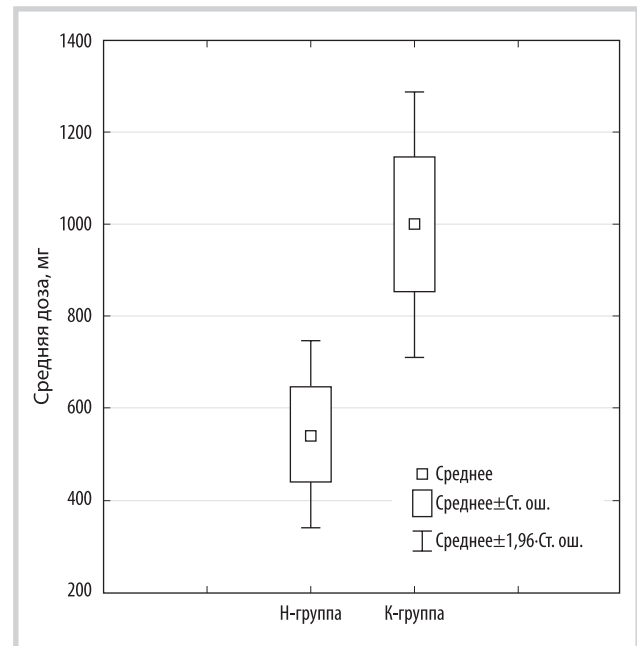


Рис. 4. Средние дозы парацетамола у пациентов Н-группы и К-группы в первые 24 ч после операции ($n=48$).

Fig. 4. Average doses of paracetamol in patients of N-group and K-group in the first 24 hours after surgery ($n=48$).

Для изучения эффективности нового препарата, базирующейся на фиксированной комбинации неселективного ингибитора циклооксигеназы и миорелаксанта центрального действия, выполнено исследование по традиционной схеме. Эффективность периоперационного применения комбинации диклофенака с орфенадрином сравнивали с эффектами другого неселективного ингибитора циклооксигеназы, который назначали только в послеоперационном периоде. Такой дизайн позволил подтвердить не только высокую анальгетическую активность предлагаемой комбинации, но и дополнительную эффективность этого препарата при его использовании в рамках стратегии упреждающей анальгезии.

Для проведения настоящего исследования выбраны определенные типы хирургических вмешательств. Среди абдоминальных операций были такие, при которых на передний план выходит висцеральная боль со слабой поверхностной болью, — лапароскопическая односторонняя гемиколэктомия. Выбор операций на позвоночнике — удаление части межпозвонкового диска и/или тела позвонка с транспедикулярной фиксацией двигательных сегментов — обусловлен наличием выраженного поверхностного соматического и глубокого соматического вариантов боли. Вне зависимости от преобладания того или иного варианта боли исследуемый препарат показал высокую анальгетическую эффективность.

В заключение следует сказать, что результаты настоящей работы убедительно доказывают клиническую эффективность преоперационного назначения комбинации диклофенака и орфенадрин с продолжением применения ее в послеоперационный период в отношении интенсивности боли в покое и снижения потребности в опиоидных агонистах, то есть наличие опиоид-сберегающего эффекта.

ВЫВОДЫ

- 1) Упреждающая анальгезия внутривенной инфузией раствора, содержащего неселективный ингибитор циклооксигеназы диклофенак и миорелаксант центрального действия, с продолжением применения этого препарата позволяет снизить интенсивность послеоперационной боли в покое в сравнении с применением неселективного ингибитора циклооксигеназы только в послеоперационный период у пациентов после абдоминальных и вертебральных операций.
- 2) Комбинация диклофенака и орфенадрин обладает опиоид-сберегающим эффектом у пациентов, перенесших абдоминальную операцию или операцию на позвоночнике.

Финансирование: исследование проведено при поддержке ООО «Фрезениус Каби».

Вклад авторов:

Концепция статьи — Карелов А.Е.
 Написание текста — все авторы
 Сбор и обработка материала — все авторы
 Обзор литературы — все авторы
 Перевод на английский язык — Карелов Д.А.
 Анализ материала — все авторы
 Редактирование — Карелов А.Е.
 Утверждение окончательного варианта статьи — Карелов А.Е., Хмара В.М., Петросян Т.Г., Заболотский Д.В.
Contribution of authors:
 Concept of the article — Karelov A.E.
 Text development — all authors
 Collection and processing of material — all authors
 Literature review — all authors
 Translation into English — Karelov D.A.
 Material analysis — all authors
 Editing — Karelov A.E.
 Approval of the final version of the article — Karelov A.E., Khmara V.M., Petrosyan T.G., Zabolotskii D.V.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1999;88:1085-1091. <https://doi.org/10.1097/0000539-199905000-00023>
2. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89:652-658. <https://doi.org/10.1213/0000539-199909000-00022>
3. Grocott MP, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, et al. The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(9):919-928. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.12.003>
4. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618-1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68700-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68700-X)
5. Walker EMK, Bell M, Cook TM, et al. Patient reported outcome of adult perioperative anaesthesia in the United Kingdom: A cross-sectional observational study. *Br J Anaesth*. 2016;117(6):758-766. <https://doi.org/10.1093/bja/aew381>
6. Viscusi ER, Webster L, Kuss M, Daniels S, Bolognese JA, Zuckerman S, et al. A randomized, phase 2 study investigating TRV130, a biased ligand of the μ -opioid receptor, for the intravenous treatment of acute pain. *Pain*. 2016;157(1):264-272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000363>
7. Zhou HS, Li TT, Pi Y, Wang TH, Liu F, Xiong LL. Analgesic Efficacy of Intravenous Ibuprofen in the Treatment of Postoperative Acute Pain: A Phase III Multicenter Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2023;2023:7768704. <https://doi.org/10.1155/2023/7768704>
8. Yip T, Hu J, Hawn PS, Yamamoto A, Oderda G. HTX-011 effectively reduces postoperative pain intensity and opioid use in the elderly. *Pain Manag*. 2022;12(1):45-57. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0043>
9. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-773. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000144428.98767.0E>
10. Карелов А.Е. Современные представления о механизмах боли. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;6:88-95. Karelov AE. Modern concepts of pain mechanisms. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesthesiologiya i Reanimatologiya*. 2020;6:88-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006187>
11. Likar R, Jaksch W, Aigmüller T, Brunner M, Cohnert T, Dieber J, et al. *Schmerz*. 2017;31:463-482. Online publiziert: 13. April 2017 Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0217>

Поступила 10.09.2023

Received 10.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

Accepted 28.09.2023