

Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе) для послеоперационного обезбоживания. Обзор результатов международных и российских исследований

© Л.С. СОРОКИНА¹, М.А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, М.А. СЕМЕНКОВ³, О.В. АРХИПОВА³, А.А. ЕРЕМЕНКО^{1,2}

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Послеоперационная боль остается серьезной проблемой для многих пациентов и часто недооценивается специалистами. Традиционным считается мультимодальный подход с одновременным назначением нескольких препаратов или их фиксированных комбинаций, что делает возможным снижение доз применяемых лекарственных средств, достижение максимального опиоидсберегающего эффекта и уменьшения частоты осложнений, связанных с анальгезией, однако многие вопросы, касающиеся выбора входящих в эти схемы препаратов, остаются предметами дискуссии. Представлен обзор международных и российских публикаций, посвященных исследованию фармакологических свойств, эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака 75 мг и орфенадрина 30 мг для внутривенных инфузий под коммерческим названием Неодолпассе. Рассмотрены данные исследований, проведенных в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, включая кардиохирургические, торакальные, абдоминальные, а также операции травматологического и ортопедического профиля (вертебропластику, эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов). Сделано заключение, что короткий курс препарата обеспечивает высокий уровень анальгезии, выраженный опиоидсберегающий эффект, а также характеризуется хорошим профилем переносимости при умеренной и сильной острой послеоперационной боли.

Ключевые слова: послеоперационная боль, мультимодальная анальгезия, опиоиды, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сорокина Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Выжигина М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Семенов М.А. — <https://orcid.org/0009-0003-3453-8669>

Архипова О.В. — <https://orcid.org/0009-0005-3266-6872>

Еременко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Автор, ответственный за переписку: Сорокина Л.С. — e-mail: soroka300@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сорокина Л.С., Выжигина М.А., Семенов М.А., Архипова О.В., Еременко А.А. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе) для послеоперационного обезбоживания. Обзор результатов международных и российских исследований. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:74–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403174>

Fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse) for postoperative pain relief. Review of the results of international and Russian studies

© L.S. SOROKINA¹, M.A. VYZHIGINA^{1,2}, M.A. SEMENKOV³, O.V. ARCHIPOVA³, A.A. EREMENKO^{1,2}

¹Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

²The State Education Institution of Higher Professional Training the First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Russian Federation, Moscow, Russia;

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (неофициально — Pirogov Russian National Research Medical University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Postoperative pain remains a significant problem for many patients and is underestimated. Currently, a multimodal approach is considered conventional, involving the simultaneous administration of multiple medicine or the fixed combinations, enabling the reduction of doses, achieving maximum opioid-sparing effect, and decreasing complications associated with analgesic therapy. However, many issues regarding the selection of analgesic therapy included in these regimens remain debatable. This article is the overview of the international and Russian publications dedicated to the study of the pharmacological properties, effectiveness, and tolerability of fixed combination of diclofenac 75 mg and orphenadrine 30 mg for i.v. infusion. The data from the stud-

ies conducted in patients in the early postoperative period after various surgical interventions are discussed, including cardiothoracic, abdominal, trauma and orthopedic surgeries (vertebroplasty, joint replacement surgery). The results of short course infusion demonstrates high analgesic effectiveness, opioid-sparing effect, good tolerability in moderate to severe acute postoperative pain.

Keywords: postoperative pain; multimodal analgesia; opioids; fixed combination of diclofenac and orphenadrine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sorokina L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Vyzhigina M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Semenkov M.A. — <https://orcid.org/0009-0003-3453-8669>

Archipova O.V. — <https://orcid.org/0009-0005-3266-6872>

Eremenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5809-8563>

Corresponding author: Sorokina L.S. — e-mail: soroka300@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Sorokina LS, Vyzhigina MA, Semenzov MA, Archipova OV, Eremenko AA. Fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse) for postoperative pain relief. Review of the results of international and Russian studies. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403174>

Введение

Несмотря на широкий спектр лекарственных средств, опиоидные анальгетики остаются наиболее распространенными препаратами для лечения острой послеоперационной боли [1]. Длительное и чрезмерное их применение может привести к развитию у пациентов толерантности, физической зависимости и абстинентного синдрома при резком прекращении приема [2]. В связи с высокой вероятностью сохранения данных нежелательных явлений (НЯ) после выписки из стационара чрезвычайно актуальна потребность в альтернативных неопиоидных анальгетиках [1].

Современные концепции лечения послеоперационной боли

В последние десятилетия общепринятым считается использование принципа мультимодального обезболивания с одновременным назначением нескольких препаратов или их фиксированных комбинаций, что делает возможным снижение доз применяемых средств, достижение максимального опиоидсберегающего эффекта и уменьшение осложнений, связанных с анальгетической терапией [3, 4]. Включение неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в схемы послеоперационной анальгезии приводит к улучшению обезболивания, снижению потребления опиоидов и, как следствие, к уменьшению связанных с опиоидами послеоперационной тошноты, рвоты и седативного эффекта [5–7]. Применение фиксированных комбинаций препаратов не только существенно облегчает повседневную клиническую практику, но и позволяет добиться лучших результатов лечения за счет их способности воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома при использовании минимальных доз составляющих их компонентов [3].

Фармакологические свойства и клинические исследования фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина для послеоперационного обезболивания

Диклофенак — одно из наиболее широко применяемых лекарственных средств группы НПВП. Впервые представ-

ленный в Европе в 1973 г. диклофенак классифицируется как НПВП, обладающий обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью, высокоэффективный и хорошо переносимый при лечении острой боли [8, 9]. Диклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы (ЦОГ), в большей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 диклофенаком меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с этим диклофенак реже вызывает поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем прочими неселективными НПВП) может объяснить большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2 ингибиторами (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1 (например, при ревматоидном артрите). При этом способность к ингибированию ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Диклофенак может снижать боль, уменьшая воспаление с помощью других механизмов (сдерживая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влияя на баланс цитокинов), а также снижая восприятие боли через центральные механизмы (за счет увеличения синтеза предшественника серотонина (триптофана) в мозговой ткани) [10]. Инъекционная форма диклофенака является наиболее часто используемым ненаркотическим анальгетиком и применяется в течение нескольких десятилетий [11–13].

Нестероидные противовоспалительные препараты — наиболее часто применяемые обезболивающие средства, привлекающие комбинацией анальгетического и противовоспалительного эффектов, которые направлены на различные патогенетические звенья послеоперационного болевого синдрома. Их анальгетический эффект проявляется прежде всего в отношении ноцицептивной боли воспалительного генеза слабой и умеренной интенсивности, а также в комплексной терапии болевого синдрома различной этиологии.

Проблема использования НПВП для послеоперационного обезболивания остается предметом дискуссий в связи с их потенциальными нежелательными явлениями, прежде всего, повышенным риском ССО, а также развитием желудочно-кишечных кровотечений. Из большого количества работ, посвященных послеоперационному обезболиванию, следует упомянуть систематический обзор и метаанализ по применению НПВП после различных хирургиче-

ских вмешательств, в который вошли 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненных в 2023 г. с включением 1620 пациентов. На основании полученных данных авторы пришли к выводам, что назначение НПВП позволяет снизить показатели болевого синдрома в течение первых послеоперационных суток и уменьшить количество потребляемого опиоида (уровень достоверности А), а НПВП в более низких дозах способны улучшить профиль безопасности при сохранении их опиоидсберегающего и обезболивающего эффектов [7].

Что касается диклофенака, то в 2006 г. представлены данные метаанализа 76 РКИ ($n=58\,451$), в которых сравнивалась эффективность различных НПВП (рофекоксиб, этерикоксиб, диклофенак), парацетамола и плацебо для лечения острой боли при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов. Выводы авторов этого масштабного исследования однозначны: НПВП обеспечивают статистически значимо выраженное уменьшение боли и улучшение функции, чем плацебо и парацетамол. При этом наиболее эффективным признан диклофенак в дозе 150 мг/сутки. Статистически значимое улучшение после его применения определяется практически у 100% больных [14].

Миорелаксанты центрального действия представляют большой интерес для включения их в схему мультимодального обезболивания, так как способствуют устранению патологического мышечного напряжения и потенцируют анальгетическое действие НПВП. Использование комбинации НПВП и миорелаксантов дает возможность быстрее достигнуть обезболивающего эффекта и уменьшить риск развития осложнений НПВП [15].

Орфенадрин — миорелаксант центрального действия, обладающий антихолинергическими, антигистаминными и потенциальными анальгетическими свойствами. Эффекты препарата достигаются за счет антагонистического влияния на рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), а также ингибирующего действия на систему обратного захвата норэпинефрина [16, 17]. Орфенадрин зарекомендовал себя как эффективное средство лечения боли, сопровождающейся мышечным спазмом [18]. Препарат оказывает самостоятельное обезболивающее действие, которое реализуется не только за счет уменьшения мышечного спазма, но и опосредованно, влиянием на дофаминергическую и гистаминергическую антиноцицептивные нейромедиаторные системы [19]. В настоящее время орфенадрин используется в комбинации с парацетамолом или диклофенаком [15].

В России орфенадрин зарегистрирован в качестве комбинированного с диклофенаком раствора для внутривенных инфузий под коммерческим названием Неодолпассе (диклофенак 75 мг + орфенадрин 30 мг).

В рамках этой статьи представлен обзор международных и российских публикаций, посвященных анализу фармакологических свойств, эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина. Рассмотрены результаты исследований, проведенных в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства, включая кардиохирургические, торакальные, абдоминальные, а также операции травматологического и ортопедического профиля (вертебропластика, эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов).

Поиск материала осуществлялся в поисковых системах: **PubMed**, **Medlane**, **Embase**, **Google Scholar** и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (**CENTRAL**). Условия отбора включали варианты терминов: по-

слеоперационная боль; мультимодальная аналгезия; опиоиды; НПВП; фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина. По результатам поиска в статью вошли 12 исследований, включавших 9 РКИ, 2 сравнительных исследования и одно ретроспективное.

Преимущество фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина по сравнению с использованием каждого из данных препаратов по отдельности отражено в РКИ, проведенном в 2005 г. Авторы изучали эффективность комбинации диклофенака и орфенадрина в фиксированных дозах по сравнению с отдельными активными ингредиентами — диклофенаком и орфенадрином на модели боли у человека. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с использованием лазерно-индуцированных соматосенсорных потенциалов, вызванных гипералгезией кожи человека. В течение 60 мин 24 добровольца получали однократные инфузии Неодолпассе, орфенадрина, диклофенака или физиологического раствора (раствора натрия хлорида 0,9%). Нейрогенное воспаление и гипералгезия были вызваны местным нанесением 1% раствора капсаицина в течение 30 минут на определенные участки кожи на спине. Обнаружено, что анальгетический эффект при комбинации орфенадрина и диклофенака был существенно сильнее по сравнению с применением диклофенака или орфенадрина отдельно. По мнению авторов, этот результат достигнут за счет потенцирования центральных антиноцицептивных эффектов НПВП и миорелаксанта, а не простой суммацией эффектов каждого из них [15].

Клинические исследования эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина у пациентов после кардиоторакальных вмешательств

У пациентов, перенесших кардиоторакальные операции, боль ограничивает экскурсию грудной клетки и может приводить к поверхностному дыханию, гиповентиляции, нарушению пассажа мокроты, ателектазам легких и дыхательной недостаточности. Развивающаяся вследствие болевого синдрома симпатико-адреналовая реакция способна существенно усугублять гемодинамические нарушения, что особенно критично у пациентов с исходно скомпрометированной функцией сердечно-сосудистой системы [16, 17]. Несмотря на внесение в инструкции фирм-производителей запрета на применение практически всех НПВП у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, данная группа препаратов применяется у кардиохирургических пациентов во всем мире, о чем свидетельствует большое число публикаций, доказывающих безопасность применения большинства НПВП, в том числе после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Это отражено в рекомендациях Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов и Федерации анестезиологов и реаниматологов России, в которых НПВП рекомендованы кардиохирургическим больным в качестве препаратов второго ряда, и указывается важность оценки индивидуальных рисков их потенциальных НЯ. Для данной категории больных рекомендуется тщательно взвешивать потенциальные выгоды и риски, связанные с НПВП, и использовать минимально эффективные дозы в максимально короткие сроки [18–21].

Безопасность использования фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в кардиохирургии продемонстрирована в целом ряде клинических исследований, в том числе при проведении реваскуляризации миокарда, т.е. у пациентов с наибольшим риском их НЯ.

В проспективное рандомизированное исследование вошли 72 пациента, которым выполнено АКШ. Больные разделены на 2 группы: группа Неодолпасе ($n=34$) и контрольная группа ($n=38$) — плацебо (0,9% раствор натрия хлорида). В послеоперационном периоде всем больным планово назначали опиоидный анальгетик пиритрамид, а при показателях числовой оценочной шкалы (NRS) >4 баллов пациент получал дополнительную дозу опиоида. У пациентов основной группы авторы не обнаружили изменений в лабораторных тестах (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, функция тромбоцитов (агрегация, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время), повышенной кровопотери по дренажам и увеличения трансфузии препаратов крови. Установлен более низкий уровень С-реактивного белка (СРБ), что может указывать на хороший противовоспалительный эффект данного препарата у пациентов, перенесших искусственное кровообращение. Таким образом, по мнению авторов, за счет минимально эффективных доз и короткого курса применение Неодолпасе не нарушает систему гемостаза и безопасно для пациентов, перенесших АКШ [21].

В сравнительном исследовании у 23 из 43 больных кардиохирургического профиля применяли препарат Неодолпасе. При подъеме выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм дополнительно вводили опиоид тримеперидин; 20 пациентам обезбоживание проводили тримеперидином методом контролируемой пациентом анестезии (КПА). При медленной 2-часовой инфузии фиксированной комбинации целевой обезболивающий эффект достигался уже к 1-му часу и у 65% больных сохранялся в течение 24 ч, а суточная потребность в тримеперидине у пациентов данной группы была в 10,4 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения. В 1-е сутки послеоперационного периода не зарегистрировано повышение темпа геморрагического отделяемого по дренажам, данные коагулограммы (время свертывания, международное нормализованное отношение (МНО), АЧТВ) были в пределах значений, характерных для пациентов, перенесших кардиохирургические операции [22].

В ходе проспективного рандомизированного сравнительного исследования, в которое вошли 40 пациентов, перенесших различные кардиохирургические вмешательства, также оценивали две схемы послеоперационного обезбоживания. Пациенты распределены в 2 группы по 20 человек в каждой: группа фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в КПА морфином и группа изолированной КПА морфином. Снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ достигалось уже к 1-му часу от начала инфузии Неодолпасе, и 80% больных повторного введения препарата не потребовалось. Анальгетический эффект Неодолпасе сопровождался положительным влиянием на функцию внешнего дыхания с увеличением максимальной инспираторной емкости легких в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Суточный расход морфина у пациентов группы Неодолпасе был в 2,3 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения [23]. НЯ, связанных с данным препаратом, не было. Повышение уровня креатинина крови и снижение

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) к концу первых суток отмечено у 3 пациентов, однако данные показатели нормализовались уже на вторые послеоперационные сутки [23].

В наблюдательном рандомизированном проспективном одноцентровом исследовании с участием 40 пациентов, перенесших торакальную операцию и получавших КПА морфином, сравнивали эффективность Неодолпасе, вводимого 2 раза в сутки, и препарата кетопрофен в среднесуточной дозе. У пациентов основной группы уже к 1-му часу наблюдения отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ, тогда как у пациентов группы кетопрофена болевой синдром уменьшался только к 6-му часу, при этом пациентам группы фиксированной комбинации требовалось морфина в 3 раза меньше, чем пациентам группы сравнения. Анализ динамики уровня креатинина и СКФ показал отсутствие нефротоксичности у пациентов обеих групп, а частота НЯ была статистически значимо реже у пациентов группы Неодолпасе, что свидетельствует о большей безопасности данного препарата по сравнению с кетопрофеном [24].

Клинические исследования эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин у послеоперационных пациентов травматологического и ортопедического профиля

Принцип мультимодальности является стандартом послеоперационного обезбоживания при операциях с прогнозируемым высокоинтенсивным болевым синдромом. В настоящее время в травматологии широко применяются регионарные методы, включающие послеоперационную эпидуральную аналгезию или продленные блокады периферических нервов и сплетений. В некоторых клинических ситуациях применение эпидуральной аналгезии признано или неоправданным, или невозможным. У данной категории больных перспективной считается стратегия обезбоживания с использованием фиксированных комбинаций ненаркотического анальгетика и центрального миорелаксанта (диклофенак+орфенадрин). Это позволяет рассчитывать на хороший эффект за счет не только анальгетического, но и миорелаксирующего действия препаратов и дает возможность существенно снизить опиоидную нагрузку на пациента, тем самым избегая многих НЯ, связанных с ней [25, 26].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании, выполненном у 119 пациентов после артроскопии коленного сустава, сравнивали пироксикам, Неодолпасе или плацебо. Анализ полученных данных показал, что применение Неодолпасе не только значительно снижало интенсивность болевого синдрома, но и увеличивало длительность послеоперационного обезбоживания. Количество пациентов без дополнительной аналгезии было статистически значимо выше, интенсивность боли ниже, а частота НЯ меньше, чем в остальных группах [27].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании приняли участие 120 пациентов, перенесших одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и получавших в раннем послеоперационном периоде КПА опиоидным анальгетиком. Показано, что инфузия орфенадрин в качестве комбиниро-

ванного с диклофенаком раствора на 30% снизила потребность в опиоидных анальгетиках, вводимых методом КПА, при сохранении адекватной анальгезии и безопасности пациента, также у пациентов этой группы не было геморрагических осложнений или других НЯ со стороны ЖКТ [28].

В проспективном сравнительном исследовании после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у 65 пациентов сравнивали инфузию Неодолпассе в комбинации с КПА морфином и монотерапию морфином в режиме КПА. Повторное назначение фиксированной комбинации осуществляли через 12 ч при сохранении болевого синдрома >40 мм по ВАШ, и это потребовалось только 18% пациентов. Средняя потребность в морфине была на 14% меньше, чем у пациентов контрольной группы, отмечены более низкие показатели по ВАШ, лучшее качество послеоперационного обезбоживания по субъективной оценке пациентов и раннее начало активизации. Частота возникновения НЯ не имела различий в группах сравнения [29].

Посредством неконтролируемой нейронной сети провели ретроспективный анализ 61 комбинации анальгетиков, введенных 750 пациентам после различных ортопедических вмешательств. При выборе наиболее эффективной комбинации препаратов учитывались следующие параметры: максимальная эффективность, доля пациентов с усилением боли и доля пациентов с успешным снижением уровня боли. Авторы пришли к выводу, что введение одного или двух анальгетиков малоэффективно, а комбинации, состоящие из 3–4 препаратов разных фармакологических групп, оказывают наиболее выраженное обезболивающее действие. Выделены 3 самые эффективные схемы анальгезии (по убывающей): 1) гидроморфон + диклофенак + орфенадрин + метамизол + парацетамол; 2) диклофенак + метамизол + парацетамол; 3) диклофенак + орфенадрин + метамизол + парацетамол. Таким образом, наиболее эффективные комбинации имели в своем составе диклофенак и орфенадрин [30].

Клинические исследования эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при упреждающей анальгезии

В последнее время большое внимание уделяется упреждающей (*pre-emptive*) анальгезии. Данная концепция основана на предупреждении последующей послеоперационной боли с помощью различных анальгетиков, назначенных до хирургического вмешательства. Упреждающая анальгезия способна предотвратить гипервозбудимость центральной нервной системы, значительно ослабить периферическую и центральную сенситизацию к ноцицептивным стимулам, подавить развитие нейрональной пластичности, которая имеет определенное значение при нейропатической боли, а также снизить потребность в анальгетиках после различных операций и улучшить их исход [31]. По данным литературы, выраженный эффект упреждающей анальгезии отмечается при использовании эпидуральной анальгезии, местной периферической инфльтрации, а также НПВП [32].

В проспективном сравнительном рандомизированном исследовании, проведенном с включением 40 пациентов после протезирования коленного сустава, сопоставляли эффективность фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина и препарата кетопрофен. Анальгезию начинали непосредственно перед оперативным вмешательством,

продолжали дважды в сутки в течение 2 дней. При степени выраженности болевого синдрома >40 мм по ВАШ назначали трамадол. Дополнительное обезбоживание опиоидами потребовалось 15% пациентов основной группы и 30% больных группы сравнения. Восстановление опорной функции оперированной конечности через 24 ч отмечено у 85% пациентов группы Неодолпассе и у 65% пациентов группы кетопрофена, а через 48 ч — у 95 и 85% пациентов соответственно. Позитивная динамика восстановления активной функции коленного сустава через 24 ч отмечена у 85% больных основной группы и у 70% группы сравнения. НЯ вследствие проводимой анальгетической терапии в обеих группах не было [33].

Описание применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в абдоминальной хирургии ограничено единичными публикациями. Так, в двойном слепом РКИ приняло участие 65 пациентов после лапароскопической холецистэктомии. Перед началом общей анестезии проводились внутривенные инфузии Неодолпассе или физиологического раствора (раствора натрия хлорида 0,9%), которые повторялись с интервалом 12 ч. Все пациенты получали парацетамол до 4 г в сутки, а в качестве дополнительного анальгетика применяли трамадол. Авторы не обнаружили различий в послеоперационной кровопотере и продолжительности пребывания пациентов в стационаре. В группе Неодолпассе на всех этапах исследования отмечены более низкие показатели ВАШ, более выраженный опиоидсберегающий эффект и меньшая частота НЯ [34].

В простое проспективное РКИ включено 48 пациентов после эндоскопической гемиколэктомии по поводу рака толстой кишки и операций на позвоночнике с транспедикулярной фиксацией 2–4 сегментов. Пациентам 1-й группы применяли двухдневный курс фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина, который начинали периоперационно, далее дважды с интервалом между введениями 12 ч. Пациентам 2-й группы сразу после пробуждения вводили препарат декскетопрофен внутривенно в дозе 50 мг, далее через каждые 8 ч. При нарастании интенсивности болевого синдрома >40 мм по ВАШ дополнительно назначали тримеперидин, а при неэффективности применяемой мультимодальной анальгезии добавляли инфузию парацетамола. При анализе показателей суточной потребности в тримеперидине и парацетамоле, примененных в режиме «по требованию», выявлено, что у пациентов основной группы потребность в опиоиде была на 18% ниже, а необходимость введения парацетамола в 2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения [35].

Таким образом, упреждающая анальгезия фиксированной комбинацией диклофенака и орфенадрина позволяет снизить интенсивность послеоперационного болевого синдрома и обеспечивает опиоидсберегающий эффект у пациентов, перенесших как абдоминальную операцию, так и вмешательства на позвоночнике и суставах.

Заключение

Данные международных и российских исследований демонстрируют высокую анальгетическую эффективность, хороший профиль переносимости и безопасности двухдневного курса фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе) при умеренной и сильной острой послеоперационной боли. Это позволяет рекомендовать Неодолпассе для послеоперационного обезбоживания

у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, включая кардиохирургические, торакальные, абдоминальные, урологические, гинекологические, нейрохирургические, а также операции травматологического и ортопедического профиля (вертебропластику, эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов).

Вместе с тем полученные данные об эффективности и безопасности данного препарата в послеоперационном периоде свидетельствуют о необходимости дальнейших доказательных исследований.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Еременко А.А., Сорокина Л.С.

Сбор и обработка материала — Семенов М.А., Архипова О.В.

Написание текста — Сорокина Л.С.

Редактирование — Еременко А.А., Выжигина М.А.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке ООО «Фрезениус Каби», Москва, Россия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2018;46(9):e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):365-378. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1800222>
- Dahl JL, Gordon D, Ward S, Skemp M, Wochos S, Schurr M. Institutionalizing pain management: The Post-Operative Pain Management Quality Improvement Project. *Journal of Pain*. 2003;4(7):361-371. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00640-0](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00640-0)
- Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*. 2003;63(9):855-867. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363090-00002>
- Drew D, Gordon D, Renner L, Morgan B, Swensen H, Manworren R. The Use of «As-Needed» Range Orders for Opioid Analgesics in the Management of Pain: A Consensus Statement of the American Society of Pain Management Nurses and the American Pain Society. *Pain Management Nursing*. 2014;15(2):551-554. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.03.001>
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. 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 Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *Pain*. 2016;17(2):131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- Ma CH, Tworek KB, Kung JY, Kilcommons S, Wheeler K, Parker A, Senaratne J, Macintyre E, Sligl W, Karvellas CJ, Zampieri FG, Kutsogiannis DJ, Basmaji J, Lewis K, Chaudhuri D, Sharif S, Rewa OG, Rochweg B, Bagshaw SM, Lau VI. Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatories for Analgesia in Postoperative Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Critical Care Explorations*. 2023;5(7):e0938. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000938>
- Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1988;35(3):244-285. <https://doi.org/10.2165/00003495-198835030-00004>
- Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(2):CD004768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004768>
- McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;8(8):CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>
- Gan TJ, Daniels SE, Singla N, Hamilton DA, Carr DB. A novel injectable formulation of diclofenac compared with intravenous ketorolac or placebo for acute moderate-to-severe pain after abdominal or pelvic surgery: a multicenter, double-blind, randomized, multiple-dose study. *Anesthesia and Analgesia*. 2012;115(5):1212-1220. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182691bf9>
- Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):574-584. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(1):4-15. <https://doi.org/10.1172/JCI27291>
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0)
- Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: a placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs in R and D*. 2005;6(4):189-199. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;89:409-423. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-1-40-46>
- Karim Z, Schug SA. Function in Response to Acute Pain In: *Encyclopedia of Pain*. Schmidt RF, Willis WD, eds. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации ФАР от 19 октября 2019 г. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;4:9-33.
- Ovechkin AM, Bayaliyeva AZ, Yezhevskaya AA, Eremenko AA, Zabolotskiy DV, Zabolotskikh IB, Karelov AE, Koryachkin VA, Spasova AP, Khoronenko VE, Uvarov DN, Ulrikh GE, Shadrin RV. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;4:9-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;53(1):15-33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
- Еременко А.А., Сорокина Л.С. Обезболивание взрослых пациентов в раннем периоде после кардиохирургических операций. *Российский журнал боли*. 2018;55(1):21-27.
- Eremenko AA, Sorokina LS. Anesthesia of adult patients in the early period after cardiac surgery. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2018;55(1):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.01.004>
- Osojnik I, Kamenik M. The Effect of Diclofenac on Bleeding, Platelet Function, and Consumption of Opioids Following Cardiac Surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020;35(2):160-168.

22. Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Кошек Е.А., Еременко А.А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):61-67.
Sorokina LS, Ryabova DV, Koshek EA, Eremenko AA. Efficacy and safety of using a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(2):61-67. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>
23. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Урбанов А.В. Анальгетический и опиоидсберегающий эффекты фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):109-115.
Eremenko AA, Sorokina LS, Ryabova DV, Urbanov AV. Analgesic and opioid-sparing effects of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(10):109-115. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109>
24. Яворовский А.Г., Ногтев П.В., Овечкин А.М., Багдасаров П.С., Полухин Н.В., Сергеев О.С., Алиев В.А., Золотова Е.Н., Яворовская Д.А. Послеоперационное обезболивание в торакальной хирургии с использованием фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;4:81-87.
Yavorovskiy AG, Nogtev PV, Ovechkin AM, Bagdasarov PS, Polukhin NV, Sergeev OS, Aliev VA, Zolotova EN, Yavorovskaya DA. Postoperative analgesia with a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in thoracic surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;4:81-87. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202304181>
25. Курганский А.В., Храпов К.Н. Подходы к послеоперационному обезболиванию при операциях тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(4):76-85.
Kurganskiy AV, Khrapov KN. Approaches to post-operative pain relief during total knee and hip replacement. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(4):76-85. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-76-85>
26. Elmallah RK, Cherian JJ, Pierce TP, Jauregui JJ, Harwin SF, Mont MA. New and Common Perioperative Pain Management Techniques in Total Knee Arthroplasty. *Journal of Knee Surgery*. 2016;29(2):169-178.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1549027>
27. Málek J, Nedělová I, Lopourová M, Stefan M, Kostál R. [Diclofenac 75mg and 30 mg orfenadine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy]. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*. 2004;71(2):80-83.
28. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, Blasl J, Herzer G, Trimmel H. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2010;160(19-20):526-534.
<https://doi.org/10.1007/s10354-010-0829-7>
29. Гукалов А.А., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И. Применение фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина для послеоперационного обезболивания у ортопедических больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;4:49-54.
Gukalov AA, Klypa TV, Mandel' IA, Minets AI. The use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine for postoperative pain relief in orthopedic patients. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;4:49-54. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/hirurgia202304149>
30. Fritsch G, Steltzer H, Oberladstaetter D, Zeller C, Prossinger H. Artificial intelligence algorithms predict the efficacy of analgesic cocktails prescribed after orthopedic surgery. *PLoS One*. 2023;18(2):e0280995.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280995>
31. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesthesia and Analgesia*. 2005;100(3):754-756.
<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000144429.39988.9B>
32. Ballantyne J. Preemptive analgesia: an unsolved problem. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2001;14(5):499-504.
<https://doi.org/10.1097/00001503-200110000-00007>
33. Кузьмина М.В., Шлык И.В., Панафилина В.А., Кожевин А.А., Полушин Ю.С., Кривов В.О. Применение комбинации диклофенака и орфенадрина для анальгезии при эндопротезировании коленного сустава. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(5):48-53.
Kuzmina MV, Shlyk IV, Panafidina VA, Kozhevina AA, Polushin YuS, Krivov VO. The use of a combination of diclofenac and orphenadrine for analgesia in knee replacement. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(5):48-53. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-5-48-53>
34. Grecu I, Muresan A, Nicolau M, Grintescu I. Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty. *European Journal of Anesthesiology*. 2006;23(37):236-237.
<https://doi.org/10.1097/00003643-200606001-00851>
35. Карелов А.Е., Хмара В.М., Орозалиев И.Э., Келларев М.К., Петросян Т.Г., Карелов Д.А., Заболотский Д.В. Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при абдоминальных и вертебральных операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;5:52-57.
Karelov AE, Khmara VM, Orozaliev IE, Kellarev MV, Petrosyan TG, Karelov DA, Zabolotskii DV. Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orphenadrine combination in abdominal and vertebral surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology* 2023;5:52-57. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305152>

Поступила

Received

Принята к печати

Accepted