

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA628829>

Возможности современных неопиоидных анальгетиков в профилактике и лечении болевого синдрома при декомпрессивно-стабилизирующих операциях на позвоночнике

Т.Д. Луконина¹, В.Э. Хороненко^{1,3}, Г.Р. Абузарова^{1,4}, Г.С. Алексеева², А.В. Бухаров¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Обнинск, Россия;

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Вторичное (опухолевое) поражение позвоночника в 80% случаев сопровождается хроническим болевым синдромом (ХБС). Снижение доз опиоидов в послеоперационном периоде важно не только для предотвращения побочных эффектов, но и с целью создания резерва при оказании паллиативной помощи пациентам с ХБС, обусловленной патологией скелетно-мышечной системы.

Цель. Оптимизация послеоперационного обезболивания онкологических больных с ХБС при декомпрессивно-стабилизирующих операциях на позвоночнике.

Материалы и методы. Было включено 52 пациента возрастом от 32 до 76 лет (средний возраст — 59 ± 10 (95% ДИ 56–62) лет), 23 (44,2%) мужчин и 29 (55,8%) женщин, с физическим статусом по системе классификации пациентов Американского общества анестезиологов (ASA) I–III, ХБС без терапии сильными опиоидами при метастазах в позвоночнике. Больные рандомизированы по типу послеоперационного обезболивания: в контрольной группе (группа К) ($n=15$, 28,8%) применялся трамадол, в группе Д ($n=18$, 34,6%) комбинация диклофенака и орфенадрина, в группе И ($n=19$, 36,5%) — ибупрофен. Интенсивность послеоперационной боли по визуальной аналоговой шкале ВАШ определяли в следующих контрольных точках: экстубация, переключивание на койку отделения реанимации и интенсивной терапии, 1 и 3 ч после операции, 21:00 в день операции и 06:00 на вторые сутки. Оценивались длительность эффекта исследуемого анальгетика, потребность в обезболивании в первые сутки после операции, удовлетворённость обезболиванием по Лайкерту через 1 ч после введения анальгетика, суточная потребность и сроки дозирования опиоидов до выписки, частота стойкого послеоперационного болевого синдрома.

Результаты. Установлены значимые различия средних значений интенсивности боли в покое по ВАШ утром на вторые сутки после операции между группами Д ($Me=10$) и К ($Me=20$). Показатель удовлетворённости обезболиванием по Лайкерту во всех группах оценивался как «отлично» или «хорошо». Сроки терапии опиоидами были значимо ниже в неопиоидных группах (6 суток после операции в группах И, Д против 7 в контрольной группе, $p=0,013$).

Заключение. Методы послеоперационного обезболивания неопиоидными анальгетиками эффективны и обладают опиоид-сберегающим потенциалом.

Ключевые слова: ненаркотические анальгетики; нестероидные противовоспалительные средства; хронический болевой синдром; боль при злокачественных новообразованиях.

Как цитировать:

Луконина Т.Д., Хороненко В.Э., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Бухаров А.В. Возможности современных неопиоидных анальгетиков в профилактике и лечении болевого синдрома при декомпрессивно-стабилизирующих операциях на позвоночнике // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2024. Т. 18, № 2. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA628829>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ra628829>

The potential of modern non-opioid analgesics in the prevention and treatment of pain syndrome in decompressive-stabilizing spine surgeries

Tatyana D. Lukonina¹, Victoria E. Khoronenko^{1,3}, Guzal R. Abuzarova^{1,4}, Galina S. Alekseeva², Artem V. Buharov¹

¹ P. Herzen Moscow Research Institute of Oncology — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia;

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia;

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Reducing opioid doses in the postoperative (post-op) period is important to create a reserve in providing palliative care to patients.

AIM: To optimize post-op analgesia for cancer patients with CPS undergoing decompressive-stabilizing spine surgery.

MATERIALS AND METHODS: Included are 52 patients aged 32 to 76 (average age — 59 ± 10 (95% CI 56-62) years), 23 (44.2%) men and 29 (55.8%) women, with physical status according to the classification of patients of the American Society of Anesthesiologists (ASA) I–III, CPS without therapy were included strong opioids for spinal metastases. Patients were randomized according to the type of post-op analgesia: tramadol was used in the control group (group K) ($n=15$, 28.8%), a combination of diclofenac and orphenadrine in group D ($n=18$, 34.6%), and ibuprofen in group I ($n=19$, 36.5%). The intensity of postoperative pain on the visual analog scale of VAS determined at the following stages: extubation, transfer to a bed in the intensive care unit, 1 and 3 hours post-op, 21:00 on the day of surgery and 06:00 on the second day. The duration of the effect of the analgesic under study, the need for anesthesia on the post-op day, and satisfaction with Likert anesthesia 1 hour after administration were evaluated.

RESULTS: Significant differences in the average values of pain intensity at rest at 06:00 on the second day after surgery between groups D ($Me=10$) and K ($Me=20$) were obtained. Satisfaction with pain relief according to Likert in the groups was rated as “excellent” or “good”. The duration of opioid therapy was significantly lower in the non-opioid groups (6 post-op days in the I groups, D versus 7 in the control group, $p=0.013$).

CONCLUSIONS: Post-op analgesia methods using non-opioid analgesics are effective and possess opioid-sparing potential.

Keywords: analgesics, non-narcotic; anti-inflammatory agents, non-steroidal; chronic pain; neoplasm-associated pain.

To cite this article:

Lukonina TD, Khoronenko VE, Abuzarova GR, Alekseeva GS, Buharov AV. The potential of modern non-opioid analgesics in the prevention and treatment of pain syndrome in decompressive-stabilizing spine surgeries. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2024;18(2):XX–XX.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ra628829>

ОБОСНОВАНИЕ

Вторичные злокачественные новообразования (ЗНО) костей — распространённое явление в онкологии. Метастатическое (опухолевое) поражение костей скелета регистрируется почти у трети (29,8%) онкологических больных с диссеминированным заболеванием [1]. Позвоночный столб — наиболее частая топографическая локализация скелетных метастазов [2].

Такие больные находятся в группе риска скелетных осложнений, а именно: патологических переломов костей, в том числе компрессионных переломов тел позвонков, компрессии спинного мозга, появления или усиления боли, потребности в проведении операции или лучевой терапии [3, 4]. Патологический перелом тел позвонков и компрессия спинного мозга являются основной причиной хронического болевого синдрома (ХБС) и неврологических осложнений у онкологических больных [5]. Клинически компрессия спинного мозга — это неотложное состояние в онкологии, требующее срочного вмешательства. Лечение больных должно быть спланировано консилиумом узкопрофильных специалистов — онкологов, химиотерапевтов, радиологов, хирургов, анестезиологов и паллиативных онкологов. На современном этапе декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства являются наиболее эффективным методом лечения пациентов с симптомами метастазами в позвоночник [3, 6, 7].

Разработка методов профилактики и лечения острой послеоперационной (п/о) боли и предотвращение формирования п/о ХБС представляют собой актуальное направление современной анестезиологии, а также важнейшую задачу в процессе лечения онкологического заболевания. Повышенная болевая реакция на фоне существующей боли и опиоидная резистентность могут усложнить процесс обезболивания в п/о периоде. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в качестве препаратов патогенетического воздействия на развитие и хронизацию боли являются важным компонентом мультимодального протокола обезболивания при различных хирургических вмешательствах. Представляется перспективным применение недавно появившихся на российском фармацевтическом рынке инфузионных форм ибупрофена и фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в терапии острого п/о болевого синдрома у пациентов с ХБС при декомпрессивно-стабилизирующих операциях на позвоночнике.

Цель исследования — улучшение результатов п/о обезболивания онкологических больных с ХБС при декомпрессивно-стабилизирующих операциях на позвоночнике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Настоящее проспективное неинтервенционное рандомизированное контролируемое исследование выполнено в Московском научно-исследовательском онкологическом институте (МНИОИ) им. П.А. Герцена в период 2022–2023 гг. с включением больных отделения онко-ортопедии с установленным диагнозом «вторичное ЗНО костей и костного мозга при угрозе или патологическом переломе позвонка с компрессией спинного мозга». Разрешение на проведение исследования получено в ходе заседания № 926 независимого совета по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- информированное добровольное согласие пациента;
- возраст старше 18 лет;
- планируемое хирургическое вмешательство у пациентов с метастазами в позвоночник в объёме декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией.

В исследование были включены пациенты класса I–III по системе классификации пациентов Американского общества анестезиологов (ASA) с ХБС умеренной интенсивности без терапии сильными опиоидами или использующие трамадол до 400 мг/сут. В настоящем исследовании пациенты с длительно существующей болью в спине, обусловленной инвазией опухоли в позвоночный канал и компрессией спинного мозга, в том числе с длительностью данного симптома менее 1 месяца, соответствовали критерию ХБС. Болевой синдром при опухолевом поражении позвоночника мог быть смешанным — скелетно-мышечным и нейропатическим. С целью выявления у пациентов нейропатической боли применялся опросник нейропатической боли DN4, предназначенный для врачей, не являющихся неврологами. Бланк заполнялся врачом и включал три блока вопросов: характеристики боли — ощущение боли и холода, ощущение разрядов тока; связанные с ней симптомы — пощипывание, ощущение покалывания, онемение, зуд; кожная чувствительность — гипестезия при уколе и боль при прикосновении кисточкой. Сумма баллов ≥ 4 указывала на то, что у пациента имеется нейропатическая боль.

Критерии невключения:

- отказ от участия в исследовании;
- известные из анамнеза аллергические реакции на используемые в протоколе исследования анальгетики;
- затруднённое общение с больным;
- абсолютные противопоказания к применению обезболивающих средств и их компонентов.

Критерии исключения:

- согласно протоколу клинического исследования, причин исключения субъектов из исследования не было.

Условия проведения

База проведения научного исследования — МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение анестезиологии и реанимации, отделение хирургического лечения патологий центральной нервной и костно-мышечной систем.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с октября 2022 по ноябрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты были сопоставимы по статусу ASA, интенсивности и длительности ХБС, наличию нейропатической боли и терапии ХБС. При сравнении средних значений исходной интенсивности боли в покое и при движении между группами не было установлено статистически значимых различий ($p=0,211$ в покое и $0,082$ при движении), пациенты исследуемых групп были статистически сопоставимы. Показатели средних значений исходной интенсивности боли в группах по ВАШ представлены на рис. 1.

Пациенты с вторичным опухолевым поражением костей относились к категории высокого риска. Компрессия спинного мозга нередко сопровождалась осложнениями неврологического плана. У пациентов наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарный диабет и их сочетание. При сопоставлении показателя индекс коморбидности Charlson (баллы) в зависимости от групп статистически значимых различий установлено не было ($p=0,795$). Медиана

индекса коморбидности Charlson в группах К и Д составила 10 ($Q_1;Q_3$ 8,50–11,50 и 8,00–10,75 соответственно), в группе И — 9 ($Q_1;Q_3$ 9,00–10,00).

Во всех группах премедикация проводилась стандартно. Средние дозы препаратов для премедикации и анестезии представлены в табл. 1.

В день операции (до подачи в операционную, в 07:00) производился забор венозной крови на анализ кортизола сыворотки плазмы, тест повторяли через 24 часа (на вторые сутки в 07:00). Операция выполнялась в условиях комбинированной общей анестезии. Препараты вводились по утверждённому стандартному протоколу исследования. Отличие состояло в том, что в группе К за 30 мин до окончания операции внутривенно (в/в) вводили трамадол (100 мг). В п/о периоде обезболивание этих пациентов осуществлялось путём внутримышечного (в/м) введения трамадола (100 мг) по требованию.

В группе Д за 30 мин до окончания операции в/в капельно вводили 250 мл официального раствора, содержащего 75 мг неселективного ингибитора циклооксигеназы диклофенака и 30 мг миорелаксанта центрального действия орфенадрин (1 флак.). Для купирования боли в первые п/о сутки проводили инфузию комбинированного НПВС (2 флак.) путём титрования (по ½ флак.) либо введения разовой дозы официального раствора. Трамадол в/м (100 мг) вводили по требованию. Дополнительное введение морфина (10 мг в/м) осуществлялось при недостаточной эффективности комбинированной терапии с трамадалом. При переводе пациента в профильное

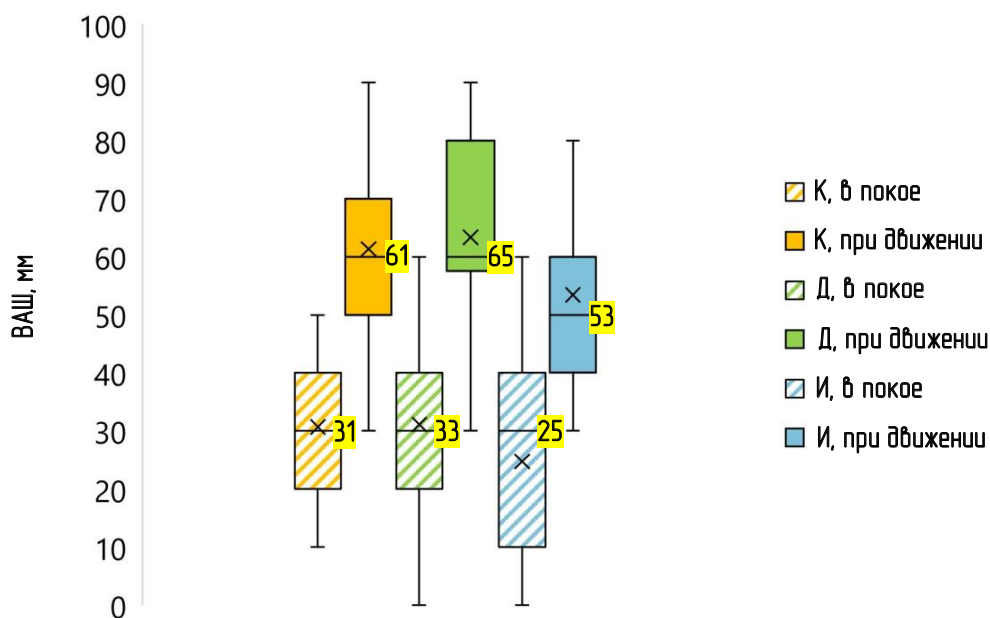


Рис. 1. Уровень исходной интенсивности боли в исследуемых группах по ВАШ в покое и при движении.

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена. Выделенное значение — медиана.

Fig. 1. The level of initial pain intensity in the studied groups according to VAS at rest and during movement.

Note. VAS — visual analog scale, К — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac+orphenadrine), И — ibuprofen group. The highlighted value is the median.

Таблица 1. Дозы препаратов для премедикации и анестезии**Table 1.** Doses of drugs for premedication and anesthesia

Препарат	Премедикация		
	per os/парентерально за 12 ч до операции, мг/МЕ антиХа/1 мл	per os за 2 ч до операции, мг	парентерально за 30 мин до операции, мг
Прегабалин	75	75	–
Гидроксизин	25 или 12,5	25 или 12,5	–
Омепразол	20	20	–
Хлоропирамин	–	–	20
Фраксипарин	2850 или 5700	–	–
Дексаметазон	–	–	8

Анестезия		
Препарат	Индукция, мг/кг	Поддержание (общая доза, почасовая)
Мидазолам	0,03±0,01	–
Пропофол	1,17±0,37	–
Кетамин	0,34±0,05	0,52±0,08 мг/кг 0,16 мг/кг/ч (95% ДИ 0,14–0,20)
Фентанил	2,11±0,38	2,65 мкг/кг (95% ДИ 2,29–3,16) 2,37 мкг/кг/ч (95% ДИ 2,07–3,19)
Рокурония бромид	0,55±0,11	–
Десфлюран	–	0,7–0,9 МАК

Примечание. per os — перорально, МАК — минимальная альвеолярная концентрация, 95% ДИ — 95% доверительный интервал среднего значения.
Note. per os — orally, МАК — minimum alveolar concentration, 95% ДИ — 95% confidence interval of the mean value.

хирургическое отделение на вторые п/о сутки продолжали плановое введение комбинированного НПВС 1–2 р/сут (3 и 4 флак.).

В группе И за 30 мин до окончания операции проводили инфузию 800 мг ибупрофена в разведении на 250 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. В п/о периоде ибупрофен вводили аналогично вышеизложенному способу — дважды по 400 мг или 800 мг 1 р/сут. При удовлетворительном обезболивающем эффекте ибупрофена продолжали и его плановое введение 400–800 мг 1 или 2 р/сут до третьих п/о суток.

Анализ в группах

На основании вышеизложенных критериев в исследование включены 52 пациента в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст 59±10 (95% ДИ 56–62) лет): 23 (44,2%) мужчины и 29 (55,8%) женщин. Деление на группы происходило методом случайных чисел. В контрольной группе (группа К) (n=15, 28,8%) проводилось п/о обезболивание на основе трамадола. У пациентов группы Д (n=18, 34,6%) применялась фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин, а в группе И (n=19, 36,5%) — ибупрофен.

Основной исход исследования

Первичная конечная точка — адекватная анальгезия в раннем п/о периоде. Критерии адекватной и достаточной анальгезии: снижение интенсивности п/о болевого синдрома по ВАШ ниже 30 мм в покое и ниже 40 мм

при движении сразу после пробуждения и экстубации в операционной, при перекладывании пациента на койку отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), через 1, 3, 12 и 24 ч после операции.

Дополнительные конечные точки эффективности: степень снижения интенсивности боли через 30 мин после применения анальгетика в сравнении с периодом до введения (по ВАШ), потребность в дотациях опиоидов, получаемых пациентами в ходе исследования, общая удовлетворённость пациентов и врачей эффективностью и переносимостью препарата, изменение терапии п/о болевого синдрома при неэффективности применяемой схемы мультимодального п/о обезболивания. Попытка объективизации стресс-реакции, руководствуясь динамикой уровня сывороточного кортизола.

Методы регистрации исходов

На этапе скрининга проводились оценка интенсивности исходной боли по ВАШ, диагностика нейропатической боли с использованием опросника нейропатической боли DN4. Фиксировались группы препаратов для дооперационной противоболевой терапии и её эффект.

После операции интенсивность фоновой боли оценивалась в покое и при движении по ВАШ в следующих контрольных точках: после экстубации, при перекладывании пациента на койку ОРИТ, через 1 и 3 ч после операции, вечером в день операции (21:00) и утром на следующие сутки (06:00). Оценивали сроки возникновения,

интенсивность и количество эпизодов прорывной боли (острой, спонтанно возникающей боли на фоне проводимой мультимодальной п/о анальгезии) по ВАШ, а также степень снижения её интенсивности через 30 мин после введения исследуемого анальгетика.

На этапе скрининга всех пациентов информировали о критериях адекватной анальгезии: боль в области операции не должна превышать допустимый уровень (30 мм в покое и 40 мм при движении по ВАШ), а нежелательные явления, такие как сонливость, тошнота, кожный зуд, боль в области введения препарата, диспепсия и др., должны отсутствовать. Удовлетворённость эффективностью и переносимостью изучаемого обезболивающего средства оценивали путём опроса пациентов и лечащих врачей через 1 ч после его введения с использованием вербальной шкалы Лайкерта в баллах (1 — эффекта нет, 2 — минимальное действие, 3 — удовлетворительно, 4 — хорошо, 5 — отлично), обезболивание считали эффективным при оценке 5 и 4. Анализируя динамику показателя интенсивности боли, длительность эффекта исследуемого анальгетика, потребность пациента в дотациях опиоидов, толерантность к физической нагрузке при активизации, лечащий врач мог оценить эффективность и переносимость проводимой анальгетической терапии.

Оценивали потребность пациента в дополнительном введении слабых и/или сильных опиоидов и сроки терапии опиоидами в стационаре. Оценка безопасности конкретного метода п/о обезболивания, кроме стандартных лабораторных (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) и гемодинамических параметров (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений), включала оценку кровопотери по дренажу в первые п/о сутки. С целью объективизировать индивидуальную реакцию на операционный стресс в зависимости от метода обезболивания в группах анализировали динамику уровня сывороточного кортизола до и после операции. К моменту выписки пациентов из стационара (7–9-е сутки) регистрировали показатель интенсивности п/о боли по ВАШ, повторно выполняли диагностику нейропатической боли с помощью опросника DN4. Фиксировались группы препаратов для послеоперационной противоболевой терапии и её эффект.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 926 от 19.05.2023 г.), все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Объём выборки рассчитан с использованием формулы Лера для средних величин.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Характеристика больных представлена в табл. 2.

Основной результат исследования

Проведён сравнительный анализ средних показателей интенсивности боли в контрольных точках раннего п/о периода в зависимости от групп (табл. 3).

Согласно данным табл. 3 установлены значимые различия средних значений интенсивности боли в покое утром на вторые п/о сутки между группами Д и К ($p=0,03$). При сопоставлении средних величин времени до первого эпизода прорывной боли в ОРИТ значимых различий в группах пока не установлено

Таблица 2. Основная характеристика больных, включённых в группы исследования**Table 2.** Characteristics of study patients

Показатель	Категория	Группа, n (%)			p
		Контроль	Диклофенак+орфенадрин	Ибупрофен	
Пол	Мужчины	10 (66,7)	7 (38,9)	6 (31,6)	0,105
	Женщины	5 (33,3)	11 (61,1)	13 (68,4)	
Статус по шкале ASA	I	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,094
	II	4 (26,7)	9 (50,0)	13 (68,4)	
	III	11 (73,3)	8 (44,4)	6 (31,6)	
Длительность ХБС	≤1 месяца	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,3)	0,120
	1–3 месяца	3 (20,0)	3 (16,7)	2 (10,5)	
	3–6 месяцев	10 (66,7)	4 (22,2)	6 (31,6)	
Нейропатическая боль	≥6 месяцев	2 (13,3)	10 (55,6)	10 (52,6)	0,088
	Имеется	7 (46,7)	13 (72,2)	7 (36,8)	
	Отсутствует	8 (53,3)	5 (27,8)	12 (63,2)	
Терапия исходного ХБС	Только НПВС	3 (20,0)	4 (22,2)	6 (31,6)	0,438
	НПВС и антиконвульсант	2 (13,3)	2 (11,1)	1 (5,3)	
	НПВС и трамадол	3 (20,0)	2 (11,1)	7 (36,8)	
	НПВС, трамадол и антиконвульсант	7 (46,7)	10 (55,6)	5 (26,3)	

Примечание. n — количество пациентов в каждой категории, ASA — American Society of Anesthesiologists, классификация физического статуса пациента согласно Американской ассоциации анестезиологов, p — коэффициент статистической значимости различий между группами, ХБС — хронический болевой синдром, НПВС — нестероидное противовоспалительное средство.

Note. n — the number of patients in each category, ASA — American Society of Anesthesiologists, classification of the patient's physical status according to the American Association of Anesthesiologists, p — coefficient of statistical significance of differences between groups, ХБС — chronic pain syndrome, НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drug.

($p=0,541$), анальгетический эффект был более стойким в неопиоидных группах — 190 и 150 мин в группах Д и И соответственно против 95 мин в контрольной группе. Сравнительный анализ не выявил различий величины показателя интенсивности прорывной боли в группах, в среднем он регистрировался на уровне 60 мм по ВАШ ($p=0,279$). Исследуемые анальгетики значимо не различались по силе обезболивающего действия, через 30 мин после введения болевые ощущения статистически значимо снижались до уровня слабых ($p=0,197$).

Частота эпизодов прорывной боли в первые п/о сутки в группах значимо не различалась ($p=0,721$), приемлемый уровень обезболивания обычно достигался путём двукратного введения исследуемого препарата. Показатель удовлетворённости обезболиванием пациента и врача по шкале Лайкерта через 1 ч после введения анальгетика в зависимости от групп значимо не различался, большинство респондентов оценивали качество обезболивания как «хорошо» и «отлично» (табл. 4).

Общее количество доз опиоидных анальгетиков, введённых для терапии прорывной боли за период лечения, значимо различалось в группах ($p_{Д-К} < 0,001$; $p_{И-К} = 0,001$).

В первые п/о сутки объём отделяемого по дренажу в группе Д был значимо выше ($p=0,450$), чем в контрольной группе, вазопрессорная поддержка гемодинамики не проводилась. Статистически значимое снижение п/о уровня кортизола регистрировалась у пациентов группы И (рис. 2).

За период наблюдения не отмечено серьёзных нежелательных явлений или осложнений, все пациенты переведены в профильное хирургическое отделение на вторые п/о сутки.

В неопиоидных группах отмечено сокращение сроков терапии опиоидами в среднем до 6 п/о суток, различия с контрольной группой были статистически значимыми (табл. 5).

Снижение суточной потребности в трамадоле (в среднем до 100 мг/сут) регистрировалось только в группе И ($p_{И-К} = 0,005$). Методы п/о обезболивания на основе неопиоидных адъювантов оказались эффективными для терапии хронической нейропатической боли, о чём свидетельствуют значимые различия результатов лечения данного типа болевого синдрома внутри групп (рис. 3). В неопиоидных группах удавалось чаще редуцировать терапию опиоидами к моменту выписки (рис. 4).

Таблица 3. Динамика интенсивности послеоперационного болевого синдрома в группах в покое и при движении по ВАШ в первые сутки после вмешательства.

Table 3. Dynamics of the intensity of postoperative pain syndrome in groups at rest and when moving along the VAS in the first postoperative day.

Показатель интенсивности боли по ВАШ	Категории	Группа		p
		M±SD / Me	95% ДИ / Q ₁ -Q ₃	
Э/П	К	15	5–30	0,745
	Д	5	0–30	
	И	10	0–30	
Э/Дв	К	30	18–42	0,891
	Д	30	10–48	
	И	30	20–40	
О/П	К	30	18–40	0,315
	Д	20	0–38	
	И	20	5–40	
О/Дв	К	46±24	33–59	0,306
	Д	34±19	25–43	
	И	40±24	29–52	
1ч/П	К	29±19	18–39	0,468
	Д	21±19	11–30	
	И	24±18	15–33	
1ч/Дв	К	42±22	30–54	0,393
	Д	33±19	23–43	
	И	40±19	31–49	
3ч/П	К	20	20–40	0,415
	Д	20	10–30	
	И	20	8–40	
3ч/Дв	К	41±19	30–51	0,846
	Д	37±14	30–44	
	И	38±22	28–49	
21ч1сут/П	К	30	10–35	0,598
	Д	20	20–40	
	И	20	10–30	
21ч1сут/Дв	К	40	30–52	0,600
	Д	40	30–50	
	И	40	28–48	
06ч2сут/П	К	20	20–35	0,030* p _{д-к} = 0,025
	Д	10	0–20	
	И	20	10–30	
06ч2сут/Дв	К	40	30–48	0,138
	Д	30	12–40	
	И	40	22–40	

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, p — коэффициент статистической значимости различий между группами; * — различия показателей статистически значимы (p ≤ 0,05), Q1-Q3 — межквартильный размах, К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена. Контрольные точки при оценке интенсивности п/о болевого синдрома по ВАШ: Э/П — после экстубации в покое, Э/Дв — после экстубации при движении, О/П — при переключении пациента на койку ОРИТ в покое, О/Дв — при переключении пациента на койку ОРИТ при движении, 1ч/П — через 1 ч после операции в покое, 1ч/Дв — через 1 ч после операции при движении, 3ч/П — через 3 ч после операции в покое, 3ч/Дв — через 3 ч после операции при движении, 21ч1сут/П — 21:00 в день операции в покое, 21ч1сут/Дв — 21:00 в день операции при движении, 06ч2сут/П — 06:00 на вторые п/о сутки в покое, 06ч2сут/Дв — 06:00 на вторые п/о сутки при движении. *Note.* VAS — visual analog scale, p — coefficient of statistical significance of differences between groups, * — differences in the indicators are statistically significant (p ≤ 0.05), Q1-Q3 — interquartile range, K — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac + orphenadrine), И — ibuprofen group. Control points for assessing the intensity of pain syndrome according to VAS: Э/П — after extubation at rest, Э/Дв — after extubation while moving, О/П — when shifting the patient to an ICU bed at rest, О/Дв — when shifting the patient to an ICU bed while moving, 1ч/П — 1 hour after surgery at rest, 1ч/Дв — 1 hour after surgery while moving, 3ч/П — 3 hours after surgery at rest, 3ч/Дв — 3 hours after surgery while moving, 21ч1сут/П — 21:00 on the day of surgery at rest, 21ч1сут/Дв — 21:00 on the day of the operation when moving, 06ч2сут/П — 06:00 for 2 days at rest, 06ч2сут/Дв — 06:00 for 2 days when moving.

Таблица 4. Удовлетворённость обезболиванием, n (%).**Table 4.** Satisfaction with pain relief, n (%).

Этапы наблюдения	Уровень удовлетворённости по шкале Лайкерта, баллы	Группа			p
		К ($n=15$)	Д ($n=18$)	И ($n=19$)	
После интраоперационного введения	1 (эффекта нет)	1 (6,7)	1 (5,6)	1 (5,3)	0,542
	2 (минимальное действие)	1 (6,7)	1 (5,6)	0 (0,0)	
	3 (удовлетворительно)	2 (13,3)	3 (16,7)	2 (10,5)	
	4 (хорошо)	2 (13,3)	2 (11,1)	8 (42,1)	
	5 (отлично)	9 (60,0)	11 (61,1)	8 (42,1)	
После первого требования в ОРИТ	2 (минимальное действие)	1 (6,7)	0	0	0,050
	3 (удовлетворительно)	4 (26,7)	2 (11,1)	8 (42,1)	
	4 (хорошо)	8 (53,3)	7 (38,9)	3 (15,8)	
	5 (отлично)	2 (13,3)	9 (50,0)	8 (42,1)	

Примечание. n — количество пациентов, p — коэффициент статистической значимости различий между группами, К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена.

Note. n — the number of patients, p — coefficient of statistical significance of differences between groups, К — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac+orphenadrine), И — ibuprofen group.

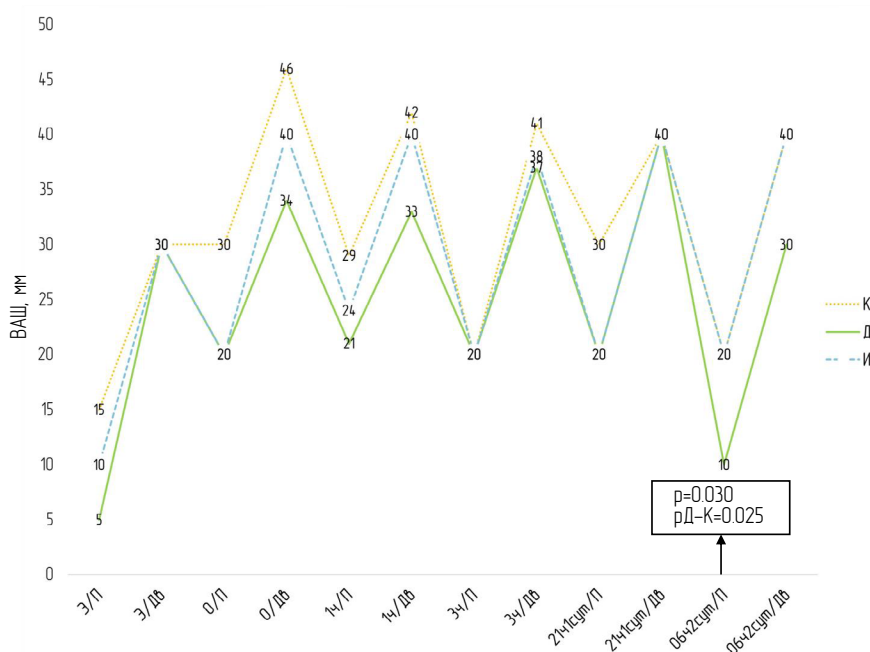


Рис. 2. Динамика уровня кортизола до и после операции в зависимости от групп, мкг/дл. *Примечание.* К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена. Выделенное значение — медиана.

Fig. 2. Dynamics of cortisol levels before and after surgery depending on the groups, mcg/dl. *Note.* К — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac+orphenadrine), И — ibuprofen group. The highlighted value is the median.

Таблица 5. Сроки послеоперационной терапии опиоидами в стационаре в группах.**Table 5.** The timing of postoperative opioid therapy in groups.

Группа	Длительность терапии опиоидами после операции в стационаре, сутки			p
	Me	Q1–Q3	n	
К	7	7–9	15	0,013
Д	6	5–7	18	$p_{Д-К}=0,028$
И	6	5–7	19	$p_{И-К}=0,028$

Примечание. p — коэффициент статистической значимости различий между группами, различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$), Q1–Q3 — межквартильный размах, К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена.

Note. p — coefficient of statistical significance of differences between groups, the differences in the indicators are statistically significant ($p \leq 0,05$), Q1–Q3 — interquartile range, К — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac+orphenadrine), И — ibuprofen group.

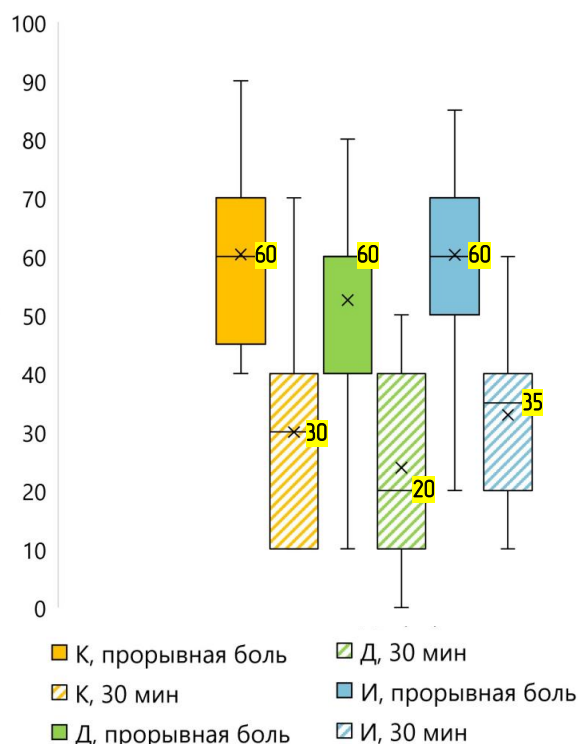


Рис. 3. Доли пациентов с нейропатической болью до и после операции.

Примечание. p — коэффициент статистической значимости различий между группами, различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$), К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена.

Fig. 3. The proportion of patients with neuropathic pain before and after surgery.

Note. p — coefficient of statistical significance of differences between groups, the differences in the indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$), К — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac+orphenadrine), И — ibuprofen group.

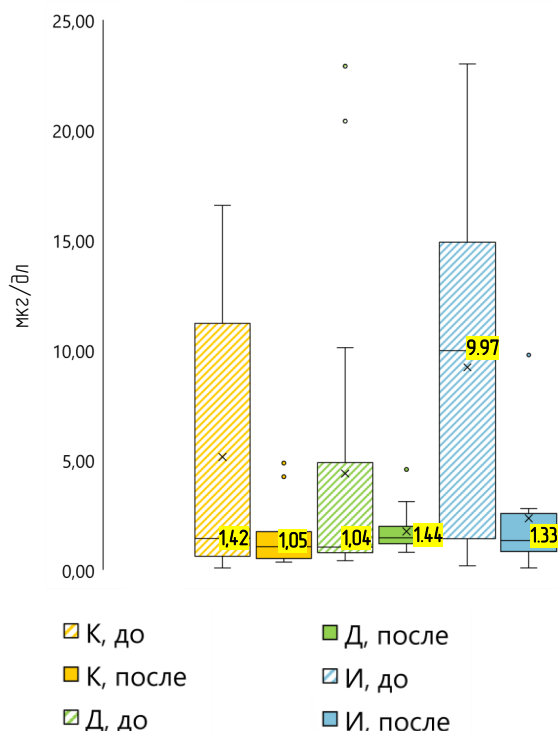


Рис. 4. Доля пациентов с сохраняющейся потребностью в опиоидах и послеоперационным болевым синдромом в исследуемых группах, %.

Примечание. К — группа контроля, Д — группа комбинированного НПВС (диклофенак+орфенадрин), И — группа ибупрофена.

Fig. 4. The proportion of patients with a continuing need for opioids and post-op pain syndrome in the study groups, %.

Note. К — control group, Д — group of combined NSAIDs (diclofenac+orphenadrine), И — ibuprofen group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В неопиоидных группах отмечалась тенденция к увеличению времени до первого требования анальгетика. Приемлемый уровень обезболивания достигнут во всех группах. Установлены значимые различия средних значений интенсивности боли в покое по ВАШ утром на вторые п/о сутки между группами Д (Me=10) и К (Me=20). Показатель удовлетворенности обезболиванием по Лайкерту во всех группах оценивался как «отлично» или «хорошо». Сроки терапии опиоидами были значимо ниже в неопиоидных группах (6 п/о суток в группах И, Д против 7 в контрольной группе, $p=0,013$).

Обсуждение основного результата исследования

Протокол ведения любого пациента в ОРИТ включает обезболивание. Доступность широкого спектра

анальгетиков различных фармакологических групп, достаточное количество лиц медицинского персонала, приходящее на одного пациента в ОРИТ, простые и понятные пути учёта и контроля наркотических анальгетиков создают оптимальные условия для распознавания и немедленного удовлетворения потребности пациента в обезболивании. Больные после ортопедических хирургических вмешательств редко поступают в ОРИТ. В области онкологической хирургии, в частности при вмешательствах на позвоночнике, возрастает внимание к современным обезболивающим средствам, с одной стороны, не уступающим по силе действия опиоидным анальгетикам, а с другой — не требующим отдельных мер сложного учёта.

Результат исследования — тенденция к уменьшению интенсивности болевых ощущений на протяжении всего периода наблюдения и статистически значимое снижение их интенсивности по ВАШ утром на следующий день в группе Д (Me=10 мм) — согласуется с новыми данными

в области фармакологии НПВС. В исследованиях *in vivo* диклофенак в большей степени ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) 2 в сравнении с терапевтическими дозами других традиционных НПВС. Диклофенак в дозе 50 мг три раза в сутки ингибирует ЦОГ-2 на 93,9% у здоровых волонтеров. Степень снижения активности ЦОГ-2 при использовании мелоксикама 15 мг в сутки составляет 77,5%, напроксена 500 мг 2 раза в сутки — 71,5%, а ибупрофена 800 мг 3 раза в день — 71,4%. В тех же дозах более высокую активность в отношении ЦОГ-1 проявляют напроксен — 95% и ибупрофен — 89% в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком — 53 и 50% соответственно [8, 9]. В связи с этим важным является рациональное назначение препаратов группы НПВС: повышенная частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений наблюдается при использовании медикаментов с высокой селективностью к ЦОГ-2, и, напротив, препараты, в большей степени подавляющие ЦОГ-1, повышают риск серьезных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [9, 10]. Ограничением настоящего исследования, помимо критериев невключения, был короткий курс терапии инфузионными НПВС: 2 дня в группе комбинированного НПВС и 3 дня в группе ибупрофена. Такие фармакокинетические детерминанты, как скорость достижения терапевтических концентраций в плазме, распределение в поврежденных тканях, ретенция в очаге воспаления и элиминация, во многом определяют анальгетическую активность НПВС. Внутривенный путь является оптимальным способом быстрого достижения максимальной плазменной концентрации (С_{max}) анальгетика у пациентов с острой п/о болью. При внутривенном введении 800 мг ибупрофена в течение 1 ч С_{max} составит 72,6 мкг/мл сразу после инфузии, а при моделировании данных С_{max} достигнет 84,17 мкг/мл к 32-й минуте от начала инфузии при внутривенном введении той же дозы ибупрофена за 30 минут [11]. После инфузионного введения 75 мг диклофенака его максимальная плазменная концентрация составляет 1,9 мкг/мл, а С_{max} орфенадрин в плазме достигается уже через 2 мин после в/в введения [12]. По химической структуре большинство НПВС представляют собой слабые органические кислоты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) с высокой степенью связывания с белками, благодаря чему они способны накапливаться и длительно действовать в очаге воспаления [8, 13]. Несмотря на достаточно быстрый плазменный клиренс, ретенция ибупрофена и диклофенака в травмированных тканях обеспечивает высокую продолжительность анальгетического и противовоспалительного действия. Подавление активности ЦОГ-2 в очаге воспаления, модуляция ноцицептивных реакций и локального тканевого ацидоза наряду с титрованием последующих доз НПВС позволяет минимизировать риск системных нежелательных эффектов, например, со стороны желудочно-кишечного тракта и органов выделительной системы, а также кардиотоксичность.

Вероятно, благодаря наличию центрального анальгетического действия и синергическому воздействию на различные механизмы боли комбинация диклофенака и орфенадрин была эффективным адьювантом в схеме терапии п/о болевого синдрома у пациентов с нейропатической болью. В группе Д процентная доля пациентов с нейропатической болью была самой высокой — 72,2%, в конце лечения она сократилась более чем на 2/3 (69,2%). Полученные в ходе настоящего исследования результаты коррелируют с данными большого Российского мультицентрового статистического исследования NEODOLEX, в котором были изучены эффективность и переносимость фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при лечении болевых синдромов в неврологической практике: показано, что доля пациентов с нейропатической болью в конце курса лечения сократилась на 63% [14].

Результаты ряда исследований позволяют предположить наличие дополнительных мультимодальных механизмов анальгетического действия диклофенака: ингибирования тромбоксанпростаноидных рецепторов, модуляции уровней свободной арахидоновой кислоты (влияние на высвобождение и захват арахидоновой кислоты в запас триглицеридов), активации антиноцицептивных путей, медиаторами которых являются оксид азота и циклический гуанозинмонофосфат, ингибирования гамма-рецепторов, активируемых пролифератором перокси-сом, изменения продукции интерлейкина-6 и подавление гипералгезии рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) [15–17]. Орфенадрин является препаратом, обладающим мультимодальным действием, оказывающим эффект на мускариновые, гистаминовые и NMDA-рецепторы. Точный механизм действия орфенадрин неизвестен, предполагается, что уменьшение мышечной боли достигается за счёт центральных атропиноподобных эффектов. Самостоятельный анальгетический эффект орфенадрин связан с блокированием открытых натриевых каналов NMDA-рецепторов в ЦНС [18–20].

В настоящем исследовании комбинированная терапия ибупрофеном в дозе 800–1600 мг/сут с опиоидным компонентом была эффективна у больных с исходно диагностированной нейропатической болью. При анализе доступных публикаций пока не было найдено убедительных данных об эффективности ибупрофена в лечении хронической ноцицептивной и нейропатической боли [21, 22], однако в настоящем исследовании значимое снижение потребности в слабых опиоидах до момента выписки из стационара регистрировалось только в группе И. Сенсибилизация микроглии является важным компонентом патогенеза хронической боли. Ибупрофен не входит в перечень медикаментов для лечения нейропатической боли, но оказывает центральные ЦОГ-независимые эффекты, такие как модуляция глиальной активности, подавление нейровоспаления и вторичной гипералгезии [23–25]. Вероятно, благодаря синергическому воздействию на разные механизмы боли опиоидная и противовоспалительная терапия

(НПВС и глюкокортикостероиды коротким курсом) способствовала достижению приемлемого уровня обезболивания, в том числе у пациентов с нейропатической болью.

В настоящем исследовании показано, что в ряде случаев НПВС в средних и максимальных терапевтических дозах не уступали по эффективности мягкому опиоиду трамадолу. В некоторых работах зарубежных исследователей есть данные о сходной эффективности опиоидных и неопиоидных анальгетиков для лечения послеоперационной боли. При внутривенном введении степень обезболивающего эффекта кеторолака и трамадола была статистически сходной у 200 пациентов, которым проведено хирургическое лечение по поводу паховой грыжи [26]. Функциональные результаты при артроскопических операциях и показатель интенсивности боли по ВАШ были сопоставимы между тремя группами пациентов, получавших трамадол, ибупрофен и целекоксиб. Однако было отмечено, что селективный ингибитор ЦОГ-2 негативно влиял на процесс репарации соединительной ткани, частота рецидивов повреждений вращательной манжеты плеча была статистически значимо выше в группе целекоксиба [27]. Анальгетическая эффективность напроксена *per os* через фиксированные интервалы времени была выше таковой трамадола *per os* у пациенток, которым провели операцию кесарева сечения [28]. Метод послеоперационного обезболивания на основе НПВС (инъекция парекоксиба и последующий приём локсопрофена — НПВС из группы производных пропионовой кислоты — *per os*) был эффективнее терапии трамаделом (инъекция с дальнейшим пероральным приёмом) у пациентов после трансфеноидальных операций [29].

Таким образом, преимущество п/о обезболивания на основе современных лекарственных форм НПВС и комбинированных препаратов (более продолжительный анальгетический эффект интраоперационно введённых НПВС, снижение интенсивности боли в динамике) согласуется с их известными фармакологическими свойствами.

Существуют исследовательские работы в различных областях хирургии, демонстрирующие высокую анальгетическую эффективность и выраженный опиоид-сберегающий эффект ибупрофена, фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при лечении п/о болевого синдрома в различных областях хирургии, а также в неврологической практике.

Высокая анальгетическая эффективность, выраженный опиоид-сберегающий эффект и безопасность внутривенных форм ибупрофена, диклофенака и орфенадрин были продемонстрированы у пациентов в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств [30, 31]. Применение комбинированного препарата диклофенака, орфенадрин и ибупрофена позволяло снизить интенсивность острого послеоперационного болевого синдрома и уменьшить опиоидную нагрузку пациентов после операций на органах брюшной полости [32, 33]. В недавних исследованиях приведены убедительные

данные о положительных эффектах послеоперационного обезболивания с включением вышеупомянутых современных НПВС при хирургическом лечении пациентов с заболеваниями скелетно-мышечной системы [32, 34–36]. Существуют сведения об успешном применении фиксированной комбинации диклофенак+орфенадрин при лечении болевых синдромов в неврологической практике [14, 37–39].

Статистически значимое увеличение объёма отделяемого по дренажу в первые п/о сутки в группе комбинированного НПВС, по всей видимости, было связано с характером хирургического вмешательства и невозможностью выполнения «идеального» гемостаза с поверхности резецированной кости. Согласно данным систематического обзора и метаанализа 41 рандомизированного контролируемого исследования, 27 когортных исследований и 6 исследований «случай–контроль», многие из которых были опубликованы в последние годы, использование НПВС в значительной степени не было связано с геморагическими осложнениями: послеоперационными гематомами, необходимостью повторной операции, потребностью в гемотрансфузиях или другими осложнениями кровотечения [40]. Влияние именно ибупрофена или диклофенака на частоту послеоперационных кровотечений не подтвердилось и в ряде других клинических исследований, в которых были изучены только эти НПВС [41–43].

Серологическая концентрация кортизола менее 5 мкг/дл (нижняя граница референсного диапазона) при заборе крови в 07:00 в день операции в группах Д и К, по всей видимости, была связана с тем, что большинство больных этих групп получали дексаметазон до вмешательства из-за неврологических осложнений, механического повреждения нервных структур позвоночного канала и, возможно, более продолжительного приёма опиоидов до операции. Сообщается, что примерно у 9–29% больных, получающих длительную терапию опиоидами, развивается надпочечниковая недостаточность, однако проблема опиоид-индуцированной надпочечниковой недостаточности на современном этапе всё ещё остаётся недостаточно изученной [44]. Доля пациентов с нейропатической болью была самой высокой в группе Д, в ней же регистрировался самый низкий дооперационный уровень кортизола ($Me=1,04$ мкг/дл). При этом в группе комбинированного НПВС отмечалась невыраженная тенденция к повышению уровня кортизола после операции ($Me=1,44$ мкг/дл). В контрольной группе регистрировалось статистически незначимое подавление уровня кортизола ($Me=1,42$ и $1,05$ мкг/дл до и после операции соответственно), что связано, вероятно, с более выраженным влиянием дексаметазона и опиоидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Только в группе И регистрировалось статистически значимое снижение серологической концентрации кортизола после операции по сравнению с дооперационным

уровнем ($Me=9,97$ мкг/дл до и $1,33$ мкг/дл после операции), что связано с введением дексаметазона после операции. Существуют сведения о модулирующем влиянии ибупрофена на нейроэндокринные реакции при хирургическом стрессе, однако он не может вызывать их выраженное подавление [45, 46].

Ограничения исследования

Настоящее исследование — пилотное, было проведено на базе одного центра с относительно коротким периодом наблюдения, что требует подтверждения результатов в многоцентровых более продолжительных исследованиях и увеличения количества больных в группах ввиду малого объёма выборки. Оценка исходов исследования осуществлялась специалистом, который был осведомлён о распределении пациентов по группам. Одним из ограничений данного исследования было сравнение групп Д и И при оценке эффективности терапии нейропатической боли. Хотя проведённая рандомизация и позволила получить две статистически сопоставимые группы по исходным значениям исследуемого показателя, доля пациентов с изначально диагностируемой нейропатической болью была самой высокой в группе Д ($n=13$, 72,2%) и наименьшей в группе И ($n=7$, 36,8%). Существует недостаток сведений об эффективности ибупрофена у пациентов с хронической нейропатической болью. Для подтверждения данного наблюдения свойств ибупрофена необходимы дальнейшие исследования на более широкой популяции больных. По результатам настоящего исследования установлено, что методы п/о обезболивания на основе инфузионных форм ибупрофена и комбинированного препарата (диклофенак+орфенадрин) были эффективны у пациентов, не использовавших сильный опиоид для купирования исходного ХБС. Следовательно, ограничением данного исследования является невключение больных, нуждающихся в терапии сильными опиоидами на дооперационном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы п/о обезболивания неопиоидными анальгетиками эффективны и обладают опиоид-сберегающим потенциалом. Исследование является пилотным; требуется увеличение количества больных в исследуемых группах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zaorsky N.G., Wang X., Garrett S.M., et al. Pan-cancer analysis of prognostic metastatic phenotypes // *Int J Cancer*. 2022. Vol. 150, N. 1. P. 132–141. doi: 10.1002/ijc.33744
2. Esperança-Martins M., Roque D., Barroso T., et al. Multidisciplinary approach to spinal metastases and metastatic spinal cord compression — A new integrative flowchart for patient management // *Cancers*. 2023. Vol. 15, N. 6. P. 1796. doi: 10.3390/cancers15061796

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Т.Д. Луконина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. В.Э. Хороненко — создание концепции и модели исследования, разработка методологии, курация, сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование текста статьи; Г.Р. Абузарова — создание концепции и модели исследования, разработка методологии, курация, сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование текста статьи; Г.С. Алексеева — курация, лекарственное обеспечение исследования; А.В. Бухаров — хирургическое лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. T.D. Lukonina — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; V.E. Khoronenko — conceptualization and research model creation, methodology development, curation, collection and analysis of literary sources, preparation, writing, and editing of the article; G.R. Abuzarova — conceptualization and research model creation, methodology development, curation, collection and analysis of literary sources, preparation, writing, and editing of the article; G.S. Alexeeva — curation, pharmaceutical support of the research; A.V. Bukharov — surgical treatment of the patient, literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

3. Ручкин В.Н., Ганцев К.Ш. Лечение костных метастазов у онкологических больных // *Креативная хирургия и онкология*. 2010. № 2. С. 78–83. EDN: MSZOZF
4. Oldenburger E., Brown S., Willmann J., et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases // *Radiother Oncol*. 2022. Vol. 173. P. 240–253. doi: 10.1016/j.radonc.2022.06.002

5. von Moos R., Body J.J., Egerdie B., et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases // *Supportive Care in Cancer*. 2016. Vol. 24, N. 3. P. 1327–1337. doi: 10.1007/s00520-015-2908-1
6. Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., и др. Декомпрессивная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник // *Сибирский онкологический журнал*. 2021. Т. 20, № 4. С. 57–63. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63
7. Яриков А.В., Макеева О.А., Кабардаев Р.М., и др. Лекарственная и лучевая терапия метастатического поражения позвоночника // *Поволжский онкологический вестник*. 2022. Т. 13, № 4. С. 68–86. doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-68-86
8. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J Pain Res*. 2015. Vol. 8. P. 105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160
9. Hunter T.S., Robison C., Gerbino P.P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection // *Am J Manag Care*. 2015. Vol. 21, N. 7. P. 139–147.
10. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Безопасность и переносимость НПВС: фокус на ацеклофенак // *Медицинский совет*. 2019. № 9. С. 110–120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-110-120
11. Smith H.S., Voss B. Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen implications of time of infusion in the treatment of pain and fever // *Drugs*. 2012. Vol. 72, N. 3. P. 327–337. doi: 10.2165/11599230-000000000-00000
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Неодолпассе [интернет]. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db3c3a12-7dae-445e-b789-8f5616bc7345. Дата обращения: 30.01.2024.
13. Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К., и др. Мелоксикам — предпочтительный нестероидный противовоспалительный ингибитор циклооксигеназы-2 // *Фарматека*. 2020. Т. 14, № 27. С. 113–121. doi: 10.18565/pharmateca
14. Амелин А.В., Баязин В.А., Давыдов О.С., и др. Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника // *Российский журнал боли*. 2022. Т. 20, № 1. С. 33–41. doi: 10.17116/pain20222001133
15. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Терапия боли различного генеза: новые возможности диклофенака // *Терапия*. 2019. Т. 5, № 4. С. 103–112. doi: 10.18565/therapy.2019.4.103-112
16. Amanullah A., Upadhyay A., Dhiman R., et al. Development and challenges of diclofenac-based novel therapeutics: targeting cancer and complex diseases // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N. 18. P. 4385. doi: 10.3390/cancers14184385
17. Gan T.J. Diclofenac: An update on its mechanism of action and safety profile // *Curr Med Res Opin*. 2010. Vol. 26, N. 7. P. 1715–1731. doi: 10.1185/03007995.2010.486301
18. Fu J.L., Perloff M.D. Pharmacotherapy for spine-related pain in older adults // *Drugs Aging*. 2022. Vol. 39, N. 7. P. 523–550. doi: 10.1007/s40266-022-00946-x
19. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., et al. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis // *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2017. Vol. 21, N. 2. P. 228–237. doi: 10.1002/ejp.907
20. Chang W.J. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020. Vol. 31, № 2. P. 245–254. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.005
21. Nicol A.L., Hurley R.W., Benzon H.T. Alternatives to opioids in the pharmacologic management of chronic pain syndromes: A narrative review of randomized, controlled, and blinded clinical trials // *Anesthesia and Analgesia*. 2017. Vol. 125, N. 5. P. 1682–1703. doi: 10.1213/ANE.0000000000002426
22. Huo L., Liu G., Deng B., et al. Effect of use of NSAIDs or steroids during the acute phase of pain on the incidence of chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Inflammopharmacol*. 2023. Vol. 32, N. 2. P. 1039–1058. doi: 10.1007/s10787-023-01405-8
23. Park M.K., Kang S.H., Son J.Y., et al. Co-administered low doses of ibuprofen and dexamethasone produce synergistic antinociceptive effects on neuropathic mechanical allodynia in rats // *J Pain Res*. 2019. Vol. 12. P. 2959–2968. doi: 10.2147/JPR.S222095
24. Redondo-Castro E., Navarro X. Chronic ibuprofen administration reduces neuropathic pain but does not exert neuroprotection after spinal cord injury in adult rats // *Exp Neurol*. 2014. Vol. 252. P. 95–103. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.008
25. Dill J., Patel A.R., Yang X.L., et al. A molecular mechanism for ibuprofen-mediated RhoA inhibition in neurons // *J Neurosci*. 2010. Vol. 30, N. 3. P. 963–972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5045-09.2010
26. Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A.L., et al. Effect of postoperative analgesia on acute and persistent postherniotomy pain: a randomized study // *J Clin Anesth*. 2015. Vol. 27, N. 8. P. 658–664. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.06.008
27. Oh J.H., Seo H.J., Lee Y.H., et al. Do selective Cox-2 inhibitors affect pain control and healing after arthroscopic rotator cuff repair? A preliminary study // *Am J Sports Med*. 2018. Vol. 46, N. 3. P. 679–686. doi: 10.1177/0363546517744219
28. Sammour R.N., Ohel G., Cohen M., et al. Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery // *Int J Gynecol Obstetrics*. 2011. Vol. 113, N. 2. P. 144–147. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.024
29. Guo X., Wang Z., Gao L., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs versus tramadol in pain management following transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: A randomized, double-blind, noninferiority trial // *J Neurosurg*. 2022. Vol. 137, N. 1. P. 69–78. doi: 10.3171/2021.8.JNS211637
30. Сорокина Л.С., Фомина Д.В., Семенкова М.А., и др. Эффективность и безопасность внутривенной формы ибупрофена для анальгезии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023. Т. 16, № 3. С. 291–296. doi: 10.17116/kardio202316031291
31. Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Кошек Е.А., и др. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрин и диклофенака для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 2. С. 61–67. doi: 10.17116/jnevro202212202161
32. Карелов А.Е., Хмара В.М., Орозалиев И.Э., и др. Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при абдоминальных и вертебральных операциях // *Анестезиология и реаниматология*. 2023. № 5. С. 52–57. doi: 10.17116/anaesthesiology202305152
33. Zhou H.S., Li T.T., Pi Y., et al. 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 Managt.* 2023. Vol. 2023. P. 7768704. doi: 10.1155/2023/7768704

34. Гукалов А.А., Клыпа Т.В., Мандель И.А., и др. Применение фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин для послеоперационного обезболивания у ортопедических больных // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2023. № 4. С. 49–54. doi: 10.17116/hirurgia202304149

35. Akbas S., Ozkan A.S., Durak M.A., et al. Efficacy of intravenous paracetamol and ibuprofen on postoperative pain and morphine consumption in lumbar disc surgery: Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Neurochirurgie.* 2021. Vol. 67, N. 6. P. 533–539. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.04.019

36. Gürkan Y., Yörükoğlu H.U., Işık E., et al. The effect of ibuprofen on postoperative opioid consumption following total hip replacement surgery // *Turk J Anaesthesiol ReanimatioN.* 2019. Vol. 47, N. 1. P. 31–34. doi: 10.5152/TJAR.2018.48265

37. Курушина О.В., Барулин А.Е. Новые возможности терапии синдрома грушевидной мышцы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021. Т. 121, № 9. С. 116–120. doi: 10.17116/jnevro2021121091116

38. Широков В.А., Потатурко А.В., Терехов Н.Л., и др. Клинический опыт успешного использования фиксированной комбинации орфенадрин и диклофенака в лечении острых спондилогенных болевых синдромов // *Российский журнал боли.* 2021. Т. 19, № 1. С. 19–24. doi: 10.17116/pain20211901119

39. Киселёв Д.В., Лаврухин В.В. Применение фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в терапии острого болевого синдрома у пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией и люмбоишалгией // *Журнал неврологии*

и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 3. С. 122–129. doi: 10.17116/jnevro2023123031122

40. Bongiovanni T., Lancaster E., Ledesma Y., et al. Systematic review and meta-analysis of the association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and operative bleeding in the perioperative period // *J Am College of Surgeons.* 2021. Vol. 232, N. 5. P. 765–790. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005

41. Losorelli S.D., Scheffler P., Qian Z.J., et al. Post-tonsillectomy ibuprofen: Is there a dose-dependent bleeding risk? // *Laryngoscope.* 2022. Vol. 132, N. 7. P. 1473–1481. doi: 10.1002/lary.29876

42. Fonseca A.C.G., Engelhardt M.I., Huang Z.J., et al. Effect of changing postoperative pain management on bleeding rates in tonsillectomy patients // *Am J Otolaryngol.* 2018. Vol. 39, N. 4. P. 445–447. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.03.028

43. Osojnik I., Kamenik M. The effect of diclofenac on bleeding, platelet function, and consumption of opioids following cardiac surgery // *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020. Vol. 35, N. 2. P. 160–168. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0283

44. Coluzzi F., LeQuang J.A.K., Sciacchitano S., et al. Look at Opioid-Induced Adrenal Insufficiency: A Narrative Review // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N. 5. P. 4575. doi: 10.3390/ijms24054575

45. Aydin O., Aldemir M., Taçyıldız I., et al. The metabolic and hormonal effects of perioperative ibuprofen treatment on surgical stress // *Ulus Travma Derg.* 2002. Vol. 8, N. 1. P. 6–10.

46. Chambrier C., Chassard D., Bienvenu J., et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment // *Ann Surg.* 1996. Vol. 224, N. 2. P. 178–182. doi: 10.1097/0000658-199608000-00010

REFERENCES

1. Zaorsky NG, Wang X, Garrett SM, et al. Pan-cancer analysis of prognostic metastatic phenotypes. *Int J Cancer.* 2022;150(1):132–141. doi: 10.1002/ijc.33744

2. Esperança-Martins M, Roque D, Barroso T, et al. Multidisciplinary approach to spinal metastases and metastatic spinal cord compression — a new integrative flowchart for patient management. *Cancers.* 2023;15(6):1796. doi: 10.3390/cancers15061796

3. Ruchkin VN, Gantsev KSh. Osseal metastasis treatment. *Creative surgery and oncology.* 2010;(2):78–83. EDN: MSZOZF

4. Oldenburger E, Brown S, Willmann J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022;173:240–253. doi: 10.1016/j.radonc.2022.06.002

5. von Moos R, Body JJ, Egerdie B, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Supportive Care in Cancer.* 2016;24(3):1327–1337. doi: 10.1007/s00520-015-2908-1

6. Derzhavin VA, Bukharov AV, Yadrina AV, et al. Decompressive laminectomy in patients with spine metastasis. *Siberian Journal of Oncology.* 2021;20(4):57–63. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63

7. Yarikov AV, Makeeva OA, Kabardaev RM, et al. Drug and radiation therapy of metastatic spinal injury. *Oncology Bulletin of the Volga region.* 2022;13(4):68–86. doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-68-86

8. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160

9. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging Evidence in NSAID Pharmacology: Important Considerations for Product Selection. *Am J Manag Care.* 2015;21(7):139–147.

10. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zalochina KE. Safety and tolerability of NSAIDs: focus on aceclofenac. *Meditsinskiy sovet.* 2019;(9):110–120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-110-120

11. Smith HS, Voss B. Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen implications of time of infusion in the treatment of pain and fever. *Drugs.* 2012;72(3):327–337. doi: 10.2165/11599230-000000000-00000

12. *Instructions for the medical use of the drug Neodolpasse* [Internet]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db3c3a12-7dae-445e-b789-8f5616bc7345. Accessed: Jan 30, 2024 (In Russ).

13. Plotnikova EY, Sinkova MN, Isakov LK, et al. Meloxicam — preferred non-steroid anti-inflammatory cyclooxygenase-2 inhibitor. *Pharmateca.* 2020;27(14):113–121. doi: 10.18565/pharmateca

14. Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, et al. Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief. *Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):33–41. doi: 10.17116/pain2022001133

15. Pilipovich AA, Danilov AB. Therapy of pain of different genesis: new possibilities of diclofenac action. *Therapy.* 2019;5(4):103–112. doi: 10.18565/therapy.2019.4.103-112

16. Amanullah A, Upadhyay A, Dhiman R, et al. Development and challenges of diclofenac-based novel therapeutics: Targeting

- cancer and complex diseases. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4385. doi: 10.3390/cancers14184385
17. Gan TJ. Diclofenac: An update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1715–1731. doi: 10.1185/03007995.2010.486301
18. Fu JL, Perloff MD. Pharmacotherapy for spine-related pain in older adults. *Drugs Aging*. 2022;39(7):523–550. doi: 10.1007/s40266-022-00946-x
19. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2017;21(2):228–237. doi: 10.1002/ejp.907
20. Chang WJ. Muscle Relaxants for acute and chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245–254. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.005
21. Nicol AL, Hurlley RW, Benzon HT. Alternatives to Opioids in the Pharmacologic Management of Chronic Pain Syndromes: A Narrative Review of Randomized, Controlled, and Blinded Clinical Trials. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1682–1703. doi: 10.1213/ANE.0000000000002426
22. Huo L, Liu G, Deng B, et al. Effect of use of NSAIDs or steroids during the acute phase of pain on the incidence of chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Inflammopharmacol*. 2023;32(2):1039–1058. doi: 10.1007/s10787-023-01405-8
23. Park MK, Kang SH, Son JY, et al. Co-administered low doses of ibuprofen and dexamethasone produce synergistic antinociceptive effects on neuropathic mechanical allodynia in rats. *J Pain Res*. 2019;12:2959–2968. doi: 10.2147/JPR.S222095
24. Redondo-Castro E, Navarro X. Chronic ibuprofen administration reduces neuropathic pain but does not exert neuroprotection after spinal cord injury in adult rats. *Exp Neurol*. 2014;252:95–103. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.008
25. Dill J, Patel AR, Yang XL, et al. A molecular mechanism for ibuprofen-mediated RhoA inhibition in neurons. *J Neurosci*. 2010;30(3):963–972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5045-09.2010
26. Bugada D, Lavand'homme P, Ambrosoli AL, et al. Effect of postoperative analgesia on acute and persistent postherniotomy pain: a randomized study. *J Clin Anesth*. 2015;27(8):658–664. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.06.008
27. Oh JH, Seo HJ, Lee YH, et al. Do selective Cox-2 inhibitors affect pain control and healing after arthroscopic rotator cuff repair? A preliminary study. *Am J Sports Med*. 2018;46(3):679–686. doi: 10.1177/0363546517744219
28. Sammour RN, Ohel G, Cohen M, et al. Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstetrics*. 2011;113(2):144–147. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.024
29. Guo X, Wang Z, Gao L, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs versus tramadol in pain management following transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *J Neurosurg*. 2022;137(1):69–78. doi: 10.3171/2021.8.JNS211637
30. Sorokina LS, Fomina DV, Semenikova MA, et al. Efficacy and safety of intravenous ibuprofen for early postoperative analgesia after cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2023;16(3):291–296. doi: 10.17116/kardio202316031291
31. Sorokina LS, Ryabova DV, Koshek EA, et al. Efficiency and safety of a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(2):61–67. doi: 10.17116/jnevro202212202161
32. Karelov AE, Khmara VM, Orozaliev IE, et al. Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orfenadrine combination in abdominal and vertebral surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;(5):52–57. doi: 10.17116/anaesthesiology202305152
33. Zhou HS, Li TT, Pi Y, et al. 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. doi: 10.1155/2023/7768704
34. Gukalov AA, Klypa TV, Mandel IA, et al. The use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine for postoperative pain relief in orthopedic patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(4):49–54. doi: 10.17116/hirurgia202304149
35. Akbas S, Ozkan AS, Durak MA, et al. Efficacy of intravenous paracetamol and ibuprofen on postoperative pain and morphine consumption in lumbar disc surgery: Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurochirurgie*. 2021;67(6):533–539. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.04.019
36. Gürkan Y, Yörükoğlu HU, Işık E, et al. The effect of ibuprofen on postoperative opioid consumption following total hip replacement surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanimation*. 2019;47(1):31–34. doi: 10.5152/TJAR.2018.48265
37. Kurushina OV, Barulin AE. New treatment options for piriformis syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):116–120. doi: 10.17116/jnevro2021121091116
38. Shirokov VA, Potaturko AV, Terekhov NL, et al. Fixed combination of orphenadrine and diclofenac in the treatment of acute spondylogenic pain syndromes. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(1):19–24. doi: 10.17116/pain20211901119
39. Kiselev DV, Lavrukhin VV. The use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndrome in patients with discogenic lumbosacral radiculopathy and lumbosialgia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(3):122–129. doi: 10.17116/jnevro2023123031122
40. Bongiovanni T, Lancaster E, Ledesma Y, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Operative Bleeding in the Perioperative Period. *J Am College Surg*. 2021;232(5):765–790. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005
41. Losorelli SD, Scheffler P, Qian ZJ, et al. Post-tonsillectomy ibuprofen: Is there a dose-dependent bleeding risk? *Laryngoscope*. 2022;132(7):1473–1481. doi: 10.1002/lary.29876
42. Fonseca ACG, Engelhardt MI, Huang ZJ, et al. Effect of changing postoperative pain management on bleeding rates in tonsillectomy patients. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(4):445–447. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.03.028
43. Osojnik I, Kamenik M. The effect of diclofenac on bleeding, platelet function, and consumption of opioids following cardiac surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(2):160–168. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0283
44. Coluzzi F, LeQuang JAK, Sciacchitano S, et al. Look at Opioid-Induced Adrenal Insufficiency: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4575. doi: 10.3390/ijms24054575
45. Aydin O, Aldemir M, Taçyıldız I, et al. The metabolic and hormonal effects of perioperative ibuprofen treatment on surgical stress. *Ulus Travma Derg*. 2002;8(1):6–10.
46. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment. *Ann Surg*. 1996;224(2):178–182. doi: 10.1097/0000658-199608000-00010

ОБ АВТОРАХ

*** Луконина Татьяна Денисовна;**

адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3;
ORCID: 0009-0002-1203-2395;
eLibrary SPIN: 7937-3507;
e-mail: tatiyana.kretowa@yandex.ru

Хороненко Виктория Эдуардовна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8845-9913;
eLibrary SPIN: 1971-6546;
e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Абзарова Гузаль Рафаиловна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6146-2706;
eLibrary SPIN: 9876-4680;
e-mail: abzarova_mnioi@bk.ru

**Алексеева Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, за-
служенный врач РФ;**

ORCID: 0000-0001-8204-9032;
eLibrary SPIN: 9119-8286;
e-mail: gs.alekseeva@nmirc.ru

Бухаров Артем Викторович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2976-8895;
eLibrary SPIN: 8349-0930;
e-mail: artembuharov@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Tatyana D. Lukonina;**

address: 3 2nd Botkinskii proezd, 125284 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0002-1203-2395;
eLibrary SPIN: 7937-3507;
e-mail: tatiyana.kretowa@yandex.ru

Victoria E. Khoronenko, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-8845-9913;
eLibrary SPIN: 1971-6546;
e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Guzal R. Abzarova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0002-6146-2706;
eLibrary SPIN: 9876-4680;
e-mail: abzarova_mnioi@bk.ru

Galina S. Alekseeva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-8204-9032;
eLibrary SPIN: 9119-8286;
e-mail: gs.alekseeva@nmirc.ru

Artem V. Buharov, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-2976-8895;
eLibrary SPIN: 8349-0930;
e-mail: artembuharov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author