

Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных

© Л.С. СОРОКИНА¹, Д.В. РЯБОВА¹, Е.А. КОШЕК¹, А.А. ЕРЕМЕНКО^{1, 2}

¹ГНЦ ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для обезболивания в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материал и методы. В ретроспективном сравнительном исследовании оценили две схемы анальгезии. У 23 пациентов 1-й группы применяли препарат Неодолпассе (фиксированная комбинация 30 мг орфенадрина и 75 мг диклофенака), который вводили сразу после экстубации трахеи. При подъеме выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до 50 мм в/м вводили 20 мг тримеперидина. Вторую группу составили 20 пациентов, обезболивание которым проводили с помощью контролируемой пациентом анальгезии (КПА) тримеперидином (промедол). Интенсивность боли оценивали по 100 мм ВАШ, выраженность боли при двигательной активности пациента — по 5-бальной вербальной шкале (ВШ).

Результаты. Снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ в среднем с 68,3 до 21,96 мм ($p < 0,001$) достигалось уже к 1-му часу от начала инфузии Неодолпассе, у 65% больных этот эффект сохранялся в течение 24 ч. Четверым (35%) пациентам через 12 ч понадобилось введение 2-й дозы. Поскольку инфузию тримеперидина начинали через 2 ч после экстубации трахеи, у больных этой группы значимое снижение интенсивности боли отмечалось только к 6-му часу, и в дальнейшем различия в выраженности болевых ощущений в группах сравнения достоверно не отличались. Во 2-й группе наблюдаемые нежелательные эффекты были связаны с использованием тримеперидина и зависели от его дозы. Осложнений, связанных с Неодолпассе, нет было. Суточный расход тримеперидина на 1 больного при КПА составил в среднем 72,3 мг, а в группе Неодолпассе — 6,96 мг ($p = 0,00042$).

Заключение. В рамках принятых в исследовании критериев включения и исключения продемонстрированы безопасность, высокая анальгетическая эффективность и значимый опиоидсберегающий эффект Неодолпассе в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: послеоперационная боль у кардиохирургических больных, контролируемая пациентом анальгезия, опиоидные анальгетики, диклофенак, орфенадрин.

Информация об авторах:

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

Рябова Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3694-9328>

Кошек Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2285-6868>

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., 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):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220211>

Efficiency and safety of a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients

© L.S. SOROKINA¹, D.V. RYABOVA¹, E.A. KOSHEK¹, A.A. EREMENKO^{1, 2}

¹Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the safety and effectiveness of the use of a fixed combination of orphenadrine and diclofenac for analgesia in the early postoperative period of cardiac surgery patients.

Material and methods. There were two analgesia regimens evaluated in a retrospective comparative study. In 23 patients (group 1), Neodolpasse (a fixed combination of 30 mg orphenadrine and 75 mg diclofenac) was administered immediately after trachea extubation. When the severity of pain in VAS increased to more than 50 mm, so 20 mg trimeperidine was administered. In group

2 of 20 patients analgesia in group 2 was performed with patient-controlled analgesia (PCA) with Promedol (trimeperidine) as monotherapy. The intensity of pain was assessed a 100 mm visual-analog scale (VAS) and 5-channel verbal scale (VS) for assessment the severity of the pain syndrome during the patient's moving activity.

Results. A decrease in the severity of the pain syndrome according to VAS from 68.31 to 21.96 mm ($p < 0.001$) was achieved by the first hour after the start of the infusion of Neodolpasse persisted for 24 hours of 65% patients. 4 patients (35%) needed the administration of the 2nd dose after 12 hours. The infusion of trimeperidine was started 2 hours after extubation, a significant decrease in pain intensity was noted only at 6th hour, and further differences in the severity of pain in the comparative groups did not significantly differ. In group 2, the observed adverse effects were associated with the use of trimeperidine and depended on its dose. No adverse effects of Neodolpasse were noted. In the Neodolpasse group no adverse effects of the treatment was noted. The total 24 hour consumption of trimeperidine at PCA averaged 72.3 mg, and in the Neodolpasse group — 6.96 mg ($p = 0.00042$).

Conclusion. There were demonstrated safety, high analgesic efficacy and significant opioid-sparing effect of a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac in the early postoperative period of cardiac surgery patients within the framework of the inclusion and exclusion criteria accepted in the study.

Keywords: postoperative pain of cardiac surgery patients, patient-controlled analgesia, opioid analgesics, diclofenac, orphenadrine.

Information about the authors:

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

Ryabova D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3694-9328>

Koshek E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2285-6868>

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, Ryabova DV, Koshek EA, Eremenko A.A. 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 = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(2):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220211>

Несмотря на существенный прогресс в борьбе с болевым синдромом, наличие различных методик обезболивания и большого количества анальгетических препаратов, проблема послеоперационной боли не теряет актуальности. Болевой синдром возникает почти после каждого оперативного вмешательства независимо от продолжительности и уровня травматизации, однако его значение часто недооценивается [1–4]. У пациентов, перенесших кардиоторакальные операции, боль ограничивает экскурсию грудной клетки и может приводить к поверхностному дыханию, гиповентиляции, нарушению пассажа мокроты, микроателектазам 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 [5, 6]. В настоящее время у кардиохирургических больных общепринятым считается использование мультимодального обезболивания [7], целью которого является снижение доз применяемых препаратов, достижение максимального опиоидсберегающего эффекта и уменьшение осложнений, связанных с анальгетической терапией, однако вопросы выбора состава таких схем обезболивания остаются спорными [7, 8].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для обезболивания в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материал и методы

В ретроспективное сравнительное исследование включены 43 пациента (средний возраст $51,2 \pm 14,2$ (от 40 до 65) года), перенесшие различные операции на сердце. В 1-ю группу вошли 23 пациента, у которых применяли препарат Неодолпассе (Фрезениус Каби), представляющий собой

фиксированную комбинацию 30 мг орфенадрина и 75 мг диклофенака, который вводили в виде внутривенной инфузии объемом 250 мл в течение 2 ч 1 или 2 раза в сутки с интервалами между инфузиями в 12 ч; повторное введение выполняли при ВАШ > 50 мм не ранее чем через 12 ч после первого. Первое введение начиналось сразу после экстубации трахеи. В промежутках между 12-часовыми интервалами при ВАШ > 50 мм пациенты первой группы дополнительно получали внутримышечную инъекцию 1 мл 2% раствора тримеперидина (Промедол, ФГУП «Московский эндокринный завод»).

Вторую группу составили 20 пациентов, выделенных из выполненного ранее исследования ($n = 42$), которые по основным характеристикам не имели существенных различий с 1-й группой. Обезболивание во 2-й группе проводили с помощью контролируемой пациентом анальгезии (КПА) Промедолом в виде монотерапии. В связи с опасностью угнетения дыхания в ранние сроки после экстубации трахеи введение Промедола начинали через 2 ч после ее выполнения. Введение препарата осуществляли с помощью шприцевого дозатора для КПА («Cardinal Health», США) в режиме «по требованию» на фоне постоянной инфузии (комбинированный режим). При этом концентрация препарата составила 2 мг/мл; начальная или насыщающая доза — 5 мг; болюсная доза — 3 мг; локаут интервал — 6 мин; 4-часовая максимальная доза — 20 мг; скорость постоянной инфузии — 0,1 мг/ч.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; операционный доступ — срединная стернотомия; первые 2 ч после экстубации трахеи; ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом; отсутствие эрозивных или язвенных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при дооперационной эзофагогастродуоденоскопии и клинических проявлений желудочно-кишечного кровотечения; отсутствие признаков почечной дисфункции (KDIGO 0); стабильное состояние гемодинамики.

Таблица 1. Характеристика больных и их антропометрические данные

Table 1. Characteristics of patients and their anthropometric data

Характеристика	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=20)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	51,7 \pm 14,21	57,6 \pm 9,8	p=0,549
Рост, см, $M \pm SD$	175 \pm 12	173 \pm 8	p=0,299
Масса тела, кг, $M \pm SD$	86 \pm 17	81 \pm 11	p=0,215
Протезирование клапанов, n (%)	9 (39)	4 (20)	p=0,303
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	14 (61)	16 (80)	p=0,279
Длительность послеоперационной ИВЛ, ч, $M \pm SD$	5,39 \pm 1,88	8,18 \pm 1,2	p=1,000
Дренажи в плевральной полости, n (%)	10 (43)	8 (40)	p=0,063

Критерии не включения: психические заболевания в анамнезе; наличие противопоказаний к назначению диклофенака и орфенадрин или индивидуальная непереносимость препаратов этих групп; почечная и печеночная недостаточность; периоперационные поражения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, постгипоксическая или метаболическая энцефалопатия); послеоперационное кровотечение >1,4 мл/кг/ч; выраженная сердечно-сосудистая (инотропный индекс >10) и/или дыхательная ($PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.) недостаточность. По возрасту, полу, антропометрическим данным, видам оперативного вмешательства, продолжительности послеоперационной ИВЛ, наличию дренажей в плевральной полости группы не различались (табл. 1).

Операции проводили под общей анестезией с использованием искусственного кровообращения (ИК) у всех 43 пациентов. Анальгезия осуществлялась введением фентанила (0,2–0,3 мг на вводную анестезию с последующей постоянной инфузией в дозе 3–3,5 мкг/кг/ч), миоплегия — цисатракурия бромидом (10–15 мг на вводную анестезию с последующей инфузией 0,02–0,04 мкг/кг/мин) или пипекурония бромидом (8 мг на вводную анестезию с последующим дробным введением 2–4 мг перед ИК), использовался пропофол (1–2 мг/кг на вводную анестезию с последующей инфузией 4 мг/кг/ч) и ингаляционный анестетик севофлуран до достижения целевой концентрации 1–2 об% МАК. Защиту миокарда во время ИК осуществляли с помощью кровяной кардиopleгии (n=14) или кардиopleгического раствора Кустодиол (n=29).

В ОРИТ всем больным проводили стандартные мероприятия интенсивной терапии и мониторинга. Диурез оценивали с помощью мочевого катетера и градуированного мочевого приемника, а характер желудочного содержимого — с помощью назогастрального зонда, устанавливаемых на этапе вводной анестезии. Время нахождения дренажей в полостях средостения, перикарда и плевральных полостях составило в среднем 20,2 \pm 2,1 ч. Согласно стандартному протоколу, все пациенты перед операцией и в послеоперационном периоде получали ингибитор протонной помпы омепразол в дозе 20–40 мг/сут.

У всех больных были катетеризованы центральная вена для проведения инфузионной терапии и лучевая артерия для инвазивного мониторинга гемодинамики и контроля газового состава крови. Всем пациентам каждые 6 ч проводили анализы кислотно-щелочного состояния крови. Учитывали послеоперационную кровопотерю по дренажам. Через 2 ч (непосредственно перед исследованием) и через 24 ч после операции проводили исследование функции почек (креатинин крови, мочевины крови, скорость клубочковой фильтрации — СКФ), печени (АСТ, АЛТ), свертывающей систе-

мы крови (коагулограмма), определяли количество тромбоцитов в общем анализе крови. На протяжении всего периода наблюдения регистрировали нежелательные явления. Оценку выраженности болевого синдрома производили вне зависимости от локализации боли. Интенсивность боли оценивали по 100 мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ): нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–39 мм), умеренная боль (40–69 мм), сильная боль (70–99 мм), нестерпимая боль (100 мм).

Для оценки выраженности болевого синдрома во время двигательной активности пациента применяли 5-балльную вербальную шкалу (ВШ): 0 — отсутствие боли; 1 — отсутствие боли в покое, слабая боль при кашле и глубоком вдохе; 2 — умеренная боль при кашле и глубоком вдохе, слабая боль в покое; 3 — сильная боль при кашле и глубоком вдохе, умеренная боль в покое; 4 — сильная боль при кашле и глубоком вдохе, сильная боль в покое. Первую оценку интенсивности боли проводили сразу после экстубации трахеи, затем через 1 ч после нее и далее каждые 2 ч в течение 1-х послеоперационных суток. Одновременно фиксировали показатели гемодинамики (АД и ЧСС) и насыщения крови по пульсоксиметру.

Статистический анализ выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и StatTech v. 1.2.0. Все данные, полученные в ходе исследования, были оценены на нормальность распределения в соответствии с критерием Шапиро—Уилка (при количестве наблюдений <50). При нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, — критерий Вилкоксона, данные представлены медианы и нижнего и верхнего квартилей — Me [101; 90]. Частоту явления в группе определяли по точному критерию Фишера. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние Неодолпассе на выраженность болевого синдрома, определяемую по ВАШ, представлено на рис. 1 и в табл. 2.

Инфузию проводили в течение 2 ч, однако уже к 1-му часу интенсивность боли снизилась от умеренной до слабой ($p < 0,001$). Данный эффект у 15 пациентов сохранялся в течение 24 ч, у 5 — к 4-му часу отмечалась тенденция к увеличению степени выраженности болевого синдрома (50 мм по ВАШ), вследствие чего дополнительно внутримышечно вводили Промедол. Через 12 ч после введения Неодолпассе 4 пациента вновь стали испытывать болевые ощущения (65–75 мм по ВАШ), в связи с чем была выполнена повторная инфузия препарата. В результате подъем среднего показателя ВАШ к 12 ч был статистически достоверным относительно всех остальных этапов исследования.

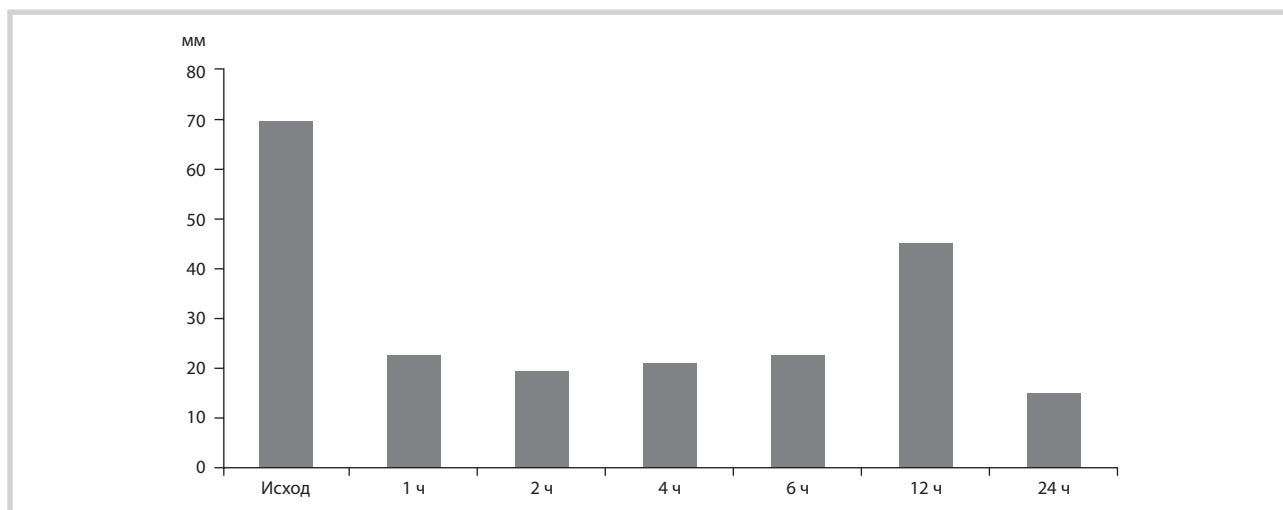


Рис. 1. Динамика среднего показателя степени боли по ВАШ (мм) в 1-е сутки после экстубации трахеи на фоне применения Неодолпассе.

Fig. 1. Dynamics of the average degree of pain according to VAS (mm) on the first day after tracheal extubation against the background of the use of Neodolpasse.

Таблица 2. Динамика выраженности болевого синдрома в 1-й группе, ВАШ (мм, M±SD)

Table 2. Dynamics of pain syndrome severity in group 1, VAS (mm, M±SD)

Время после экстубации	Миллиметры	p
Исходно	68,70±14,56	
1 ч	21,96±12,5	$p_{0-p_1} < 0,001$
2 ч	18,48±10,16	$p_{0-p_2} < 0,001, p_{1-p_2} = 0,969$
4 ч	20,43±10,65	$p_{0-p_4} < 0,001, p_{1-p_4} = 1,000, p_{2-p_4} = 0,992$
6 ч	21,74±14,35	$p_{0-p_6} < 0,001, p_{1-p_6} = 1,000, p_{2-p_6} = 0,999, p_{4-p_6} = 1,000$
12 ч	44,35±21,50	$p_{0-p_{12}} = 0,002, p_{1-p_{12}} = 0,010, p_{2-p_{12}} = 0,002, p_{4-p_{12}} = 0,005, p_{6-p_{12}} = 0,009$
24 ч	14,57±4,98	$p_{0-p_{24}} < 0,001, p_{1-p_{24}} = 0,373, p_{2-p_{24}} = 0,904, p_{4-p_{24}} = 0,419, p_{6-p_{24}} = 0,722, p_{12-p_{24}} < 0,001$

При сравнительном анализе эффективности обезболивания с учетом двигательной активности пациентов по ВШ были выявлены существенные различия (табл. 3 и 4). У больных 1-й группы инфузию Неодолпассе начинали сразу после экстубации трахеи. Пациентам 2-й группы во избежание депрессии дыхания на фоне остаточного действия общей анестезии введение трипреперидина начинали через 2 ч после экстубации трахеи.

Перед экстубацией трахеи пациенты испытывали сильную или умеренную боль при кашле и глубоком вдохе, степень которой достигала 2,5—3 баллов. После начала анальгезии в обеих группах отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Уже через 1 ч после начала инфузии Неодолпассе у 12 (52%) и через 6 ч — у 19 (82%) больных наблюдались слабая боль при кашле и глубоком вдохе и отсутствие боли в покое, что подтверждалось данными ВАШ (18—21 мм). Показатели ВШ на этих двух этапах достоверно отличались от полученных во 2-й группе. Вместе с тем к 12 ч у 4 больных отмечено нарастание интенсивности боли до 3 баллов по ВШ, что потребовало повторного введения Неодолпассе. Болевой синдром у этих пациентов был связан с наличием дренажей в плевральной полости. Пациентам, имевшим дренажи в полости средостения и перикарда, повторного введения Неодолпассе не потребовалось. В целом по группе изменения к 12 ч статистически достоверно отличались по сравнению с оценкой через 6 ч,

Таблица 3. Динамика выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в исследуемых группах, ВАШ (мм, M±SD)

Table 3. Dynamics of the severity of pain syndrome taking into account the motor activity of patients in the study groups VAS (mm, M±SD)

Время после экстубации	1-я группа	2-я группа	p
Исходно	2,83±0,58	2,85±0,67	$p=0,987$
1 ч	0,78±0,42	1,8±0,83	$p < 0,001$
6 ч	0,83±0,39	1,35±0,48	$p < 0,001$
12 ч	1,48±0,85	0,65±0,49	$p < 0,001$
24 ч	0,55±0,59	0,6±0,5	$p=0,457$

что свидетельствует о целесообразности введения препарата 2 раза в сутки.

Поскольку инфузию Промедола начинали через 2 ч после экстубации трахеи, у больных этой группы значимое снижение интенсивности боли отмечалось только к 6-му часу, и в дальнейшем различия в выраженности болевых ощущений в группах сравнения достоверно не отличались. К концу 1-х суток интенсивность боли в обеих группах не превышала 1 балла.

КПА с использованием опиоидов позволяет объективно оценить потребность больного в данных препаратах, а при сочетании с другими анальгетиками — и их опи-

Таблица 4. Динамика выраженности болевого синдрома в 1-й группе, ВАШ (мм, $M \pm SD$)

Table 4. Dynamics of pain syndrome severity in group 1, VAS (mm, $M \pm SD$)

Время после экстубации	Баллы	<i>p</i>
Исходно	2,83±0,58	—
1 ч	0,78±0,42	$p_0-p_1 < 0,001$
6 ч	0,83±0,39	$p_0-p_6 < 0,001, p_1-p_6 = 1,000$
12 ч	1,48±0,85	$p_0-p_{12} < 0,001, p_1-p_{12} = 0,018, p_2-p_{12} = 0,028, p_6-p_{12} = 0,019$
24 ч	0,55±0,42	$p_0-p_{24} < 0,001, p_1-p_{24} = 0,029, p_6-p_{24} = 0,047, p_{12}-p_{24} = 0,019$

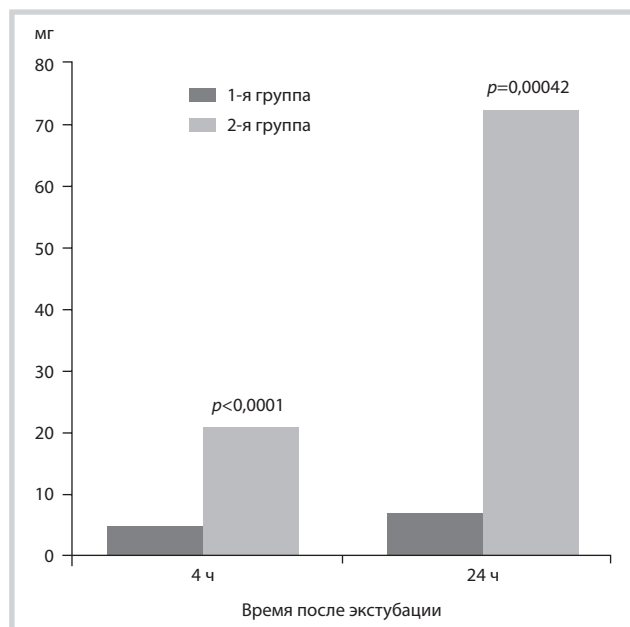


Рис. 2. Средний показатель расхода Промедола на 1 больного за 1-е послеоперационные сутки.

Fig. 2. Average consumption of Promedol per patient for the first postoperative day.

оидсберегающий эффект, поскольку метод ориентирован на индивидуальные потребности пациента в обезболивании. Полученные во 2-й группе суточные дозы Промедола отражают реальную потребность в этом опиоидном препарате при изолированном его применении (рис. 2). На фоне комбинации орфенадрин и диклофенака потребность в Промедоле существенно снижалась. К 4 ч при использовании Неодолпассе было введено в среднем 4,35 мг ($p < 0,001$) а к 24 ч — 6,96 мг Промедола (<1 ампулы), что было в 10,4 раза меньше дозы, потребляемой во 2-й группе ($p = 0,00042$). Применение Неодолпассе приводило к адекватному обезболиванию, 15 (65%) пациентам из 23 дополнительного обезбоживания сильным опиоидом не потребовалось вообще, а у остальных адекватный анальгетический эффект был достигнут при использовании однократного введения 20 мг Промедола.

Результаты оценки побочных эффектов в исследуемых группах представлены в табл. 5. В 1-й группе у 1 больного была отмечена тошнота, у 1 — рвота. Причиной указанных побочных эффектов могло быть последствие общей анестезии и других препаратов, применявшихся во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Во 2-й группе эти нежелательные явления встречались значительно чаще, тошнота отмечалась у 8 (40%),

Таблица 5. Нежелательные эффекты проведенной анальгетической терапии (n (%))

Table 5. Undesirable effects of analgesic therapy (n (%))

Побочный эффект	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Тошнота	1 (4,35)	8 (40)	0,012
Рвота	1 (4,35)	5 (25)	0,136
Сонливость	7 (30,4)	14 (70)	0,022
Слабость	7 (30,4)	15 (75)	0,009
Головная боль	3 (13)	3 (15)	0,202
Головокружение	2 (8,65)	8 (40)	0,025
Парез кишечника	1 (4,35)	5 (25)	0,131
Кожная сыпь	0	0	0,5
Тахикардия	5 (21,7)	6 (30)	0,21
Нарушение зрения	0	0	0,5
Сердечно-сосудистые осложнения	0	0	0,5
Снижение темпа диуреза	0	0	0,5

рвота — у 5 (25%) пациентов, различия по частоте тошноты между группами достоверны. Такие побочные эффекты, как слабость и сонливость, отмеченные у 7 (30,4%) больных 1-й группы, регрессировали без отмены препаратов. Эти симптомы наблюдались и у 75% больных 2-й группы, отличия между группами достоверны ($p < 0,05$). Парез кишечника значительно чаще встречался у пациентов 2-й группы, что, с нашей точки зрения, также объясняется побочными эффектами тримеперидина. Во 2-й группе головокружение встречалось в 4,6 раза чаще, чем в 1-й, что также обусловлено побочными эффектами высоких доз Промедола. Такие нежелательные эффекты, как сердечно-сосудистые осложнения, задержка жидкости, кожная сыпь и нарушения зрения, не отмечены ни у одного пациента. В процессе исследования в 1-й группе у больных обеих групп отмечалась синусовая тахикардия, которая была купирована введением бета-блокаторов и не потребовала дополнительного применения других препаратов, различие частоты этого события в группах сравнения статистически недостоверно.

Ни у одного пациента данной группы не отмечено повышения уровня креатинина. Средний показатель уровня креатинина до начала введения составил $79,43 \pm 9,91$ мкмоль/л, через 1 сут — $78,96 \pm 12,7$ мкмоль/л ($p = 0,856$), СКФ — $87,78 \pm 12,83$ и $87,43 \pm 11,71$ мл/мин соответственно ($p = 0,862$).

В 1-е сутки послеоперационного периода ни в одном случае не было зарегистрировано повышенного темпа геморрагического отделяемого по дренажам, данные коагулограммы (время свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение) были в пределах значений, характерных для кардиохирургических операций.

Обсуждение

Проблема использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для послеоперационного обезболивания остается предметом дискуссий в связи с их потенциальными побочными эффектами, прежде всего, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт и инсульт), а также развития желудочно-кишечных кровотечений. Рекомендуется тщательно взвешивать потенциальные выгоды и риски, связанные с НПВП, и использовать минимально эффективные дозы в максимально короткие сроки. Это отражено в рекомендациях Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов и Федерации анестезиологов и реаниматологов России, где НПВП у кардиохирургических больных рекомендованы в качестве препаратов второго ряда и указывается важность оценки индивидуальных рисков их потенциальных побочных эффектов [9—11].

НПВП привлекают комбинацией анальгетического и противовоспалительного эффектов, которые направлены на патогенетические звенья послеоперационного болевого синдрома. Проведенные нами ранее исследования продемонстрировали высокий потенциал и безопасность применения НПВП для обезболивания в кардиохирургии при условии тщательного отбора пациентов, использования мультимодальных схем и непродолжительного их применения. Такой подход дает возможность существенно снизить опиоидную нагрузку на пациента и избежать многих связанных с ней побочных эффектов [12—14]. В частности, было показано, что по сравнению со монотерапией КПА Промедолом использование лорноксикама снижает потребление опиоида в 2 раза, а на фоне применения кетопрофена — в 4,7 раза, при этом не было отмечено значимых нарушений функции почек и нежелательных сердечно-сосудистых событий. Применение Неодолпасе, как показало наше исследование, снизило потребность в назначении Промедола «по требованию» в среднем в 10,4 раза, что свидетельствует о его выраженном опиоидсберегающем эффекте.

Безопасность использования НПВП в кардиохирургии была продемонстрирована в целом ряде клинических исследований, в том числе при проведении реваскуляризации миокарда, т.е. у пациентов с наибольшим риском их нежелательных эффектов [15—17].

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 риски развития осложнений НПВП [18]. Входящий в состав Неодолпасе орфенадрин является о-метил производным дифенгидрамина, обладает антихолинергическим, антигистаминным свойствами и используется для устранения патологически повышенного тонуса скелетных мышц [19—22]. Орфенадрин зарекомендовал себя как эффективное средство лечения боли, сопровождающейся мышечным спазмом [22]. Препарат обладает самостоятельным обезболивающим действием, которое реализуется не только за счет уменьшения мышечного спазма, но и опосредованно, влиянием на дофамин- и гистаминергическую антиноцицептивные нейромедиаторные системы [18, 19].

В России орфенадрин зарегистрирован в качестве комбинированного с диклофенаком раствора для внутривенных инфузий под коммерческим названием Неодолпасе. При такой комбинации обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВС потенцируются антиноцицептивным и миорелаксирующим действиями орфенадрина [23]. Это позволяет достичь более выраженной и быстрой анальгезии и сократить сроки лечения пациентов с различными болевыми синдромами. В эксперименте со здоровыми добровольцами продемонстрирована значительная эффективность фиксированной комбинации в сравнении с монокомпонентами. Воздействие препаратов на боль изучалось путем оценки центрального P2- и периферического N1-компонентов лазериндуцированных соматосенсорных вызванных потенциалов. По мнению авторов исследования, желаемый результат достигнут за счет потенцирования центральных антиноцицептивных эффектов НПВС и орфенадрина, а не простой суммацией эффектов каждого из них [24].

С сентября 2020 г. начато мультицентровое наблюдательное исследование NEODOLEX с включением 8 клиник различных субъектов России, в котором оценивается эффективность препарата Неодолпасе у пациентов с острой неспецифической болью в спине и шее, в том числе с радикулярным болевым синдромом. Предварительные результаты исследования получены на основании анализа эффективности и безопасности терапии у 241 пациента (129 — с острой неспецифической болью в спине и шее и 112 — с острой шейной или поясничной радикулопатией). Применение Неодолпасе вызывает быструю анальгезию и может способствовать более ранней реабилитации пациентов.

Наше исследование продемонстрировало высокую анальгетическую активность Неодолпасе в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. При медленной 2-часовой инфузии целевой обезболивающий эффект (выраженность боли по ВАШ в пределах 10—40 мм) достигается уже к 1-му часу после ее начала и у 65% больных сохраняется в течение 24 ч. У остальных пациентов повторное введение препарата после 12 ч было также эффективным. Полученные нами данные еще раз показали несовершенство монотерапии опиоидным анальгетиком после кардиохирургических операций. Назначение этих средств в ранние сроки после экстубации трахеи ограничено риском депрессии дыхания и продления ИВЛ и вспомогательной вентиляции легких. В результате достаточная степень анальгезии достигается спустя 6 ч после экстубации трахеи. Кроме того, в группе изолированной КПА частота тошноты, слабости и сонливости, головокружения были достоверно выше (в среднем на $\frac{1}{3}$), чем в группе, получавшей Неодолпасе. Таким образом, в большинстве случаев нежелательные эффекты были связаны с тримепридином и зависели от его дозы. При использовании Неодолпасе в 1-е сутки послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов побочных эффектов, связанных с данным препаратом, отмечено не было.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую анальгетическую эффективность и значимый опиоидсберегающий эффект Неодолпасе в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. Снижение выраженности болевого синдрома в среднем на 80% достигалось

уже к 1-му часу после начала инфузии Неодолпасе, и у 65% больных этот эффект сохранялся в течение 24 ч, что делает возможной раннюю активизацию пациентов. Суммарная суточная доза Промедола в данной группе была в 10,4 раза меньше, чем в группе изолированной КПА Промедолом. В рамках принятых в исследовании критериев включения и исключения продемонстрирована безопасность использования Неодолпасе в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. В группе монотерапии Промедолом в режиме КПА нежелательные эффекты были связаны с использованием Промедола и носили дозозависимый характер.

Ограничения исследования

Данное исследование носило ретроспективный характер. В группах сравнения отличалась схема назначения опиоидного анальгетика: в 1-й группе Промедол вводили «по требованию», при получении показателя ВАШ >50 мм, во 2-й — в режиме КПА. Вместе с тем полученные данные об эффективности и безопасности применения Неодолпасе у кардиохирургических больных свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fanelli G, Berti M, Baciarello M. Updating postoperative pain management: from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74:9:489-500.
- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97:534-540. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E>
- Dahl JL, Gordon D, Ward S, et al. Institutionalizing pain management: The post-operative pain management quality improvement project. *J Pain.* 2003;4:361-371. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00640-0](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00640-0)
- Shang AB, Gan TJ. Optimizing post-operative pain management in the ambulatory patient. *Drugs.* 2003;63:9:855-867. <https://doi.org/10.2165/000033495-200363090-00002>
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89:409-423. <https://doi.org/10.1082/1993-6508-2016-10-1-40-46>
- Karim Z, Schug SA. *Function in Response to Acute Pain In: Encyclopedia of Pain.* Schmidt RF, Willis WD (eds). Springer Berlin Heidelberg. 2006.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia. *Pain.* 2016;17(2):131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- Drew D, Gordon D, Renner L, et al. 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 Manag Nurs.* 2014;15(2):551-554. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.03.001>
- Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. 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, et al. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova.* 2019;4:9-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
- Sousa-Uva M, Head S, Milan M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. Article in European journal of cardio-thoracic surgery. *J Eur Assoc Cardiothoracic Surg.* 2017;12:34-39. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
- Likar R, Jaksch W, Aigmüller T, et al. Interdisziplinäres Positionspapier. Perioperatives Schmerzmanagement. *Schmerz.* 2017;31:463-482. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0217-y>
- Еременко А.А., Сорокина Л.С. Послеоперационное обезболивание с использованием нефопам и кетопрофена у кардиохирургических больных. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2014;3:26-31. Eremenko AA, Sorokina LS. Posleoperacionnoe obezbolevanie s ispol'zovaniem nefopama i ketoprofena u kardiohirurgicheskikh bol'nyh. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli.* 2014;3:26-31. (In Russ.).
- Еременко А.А., Куслиева Е.В. Анальгетический и опиоидсберегающий эффект внутривенного парацетамола в ранний период после аортокоронарного шунтирования. *Анестезиология и реаниматология.* 2008;5:11-14. Eremenko AA, Kuslieva EV. Anal'geticheskij i opioidsberegayushchij ehffekt vutrivennogo paracetamola v rannij period posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2008;5:11-14. (In Russ.).
- Еременко А.А., Аветисян М.И. Применение комбинированных анальгетиков в ранние сроки после кардиохирургических операций. *Consilium Medicum.* 2005;2:28-32. Yeremenko AA, Avetisyan MI. Primeneniye kombinirovannykh analgetikov v ranniye sroki posle kardiohirurgicheskikh operatsiy. *Consilium Medicum.* 2005;2:28-32. (In Russ.).
- Howard L, Robert D. Warhurst and Courtney Sheehan. Safety of Continuous Infusion Ketorolac in Postoperative Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients. *Pharmacy.* 2016;4:22. <https://doi.org/10.3390/pharmacy4030022>
- Brito F, Mehta H, MD, MS, Lopes D, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *The American Journal of Medicine.* 2017;130:462-468. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.023>
- McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLOS Med.* 2013;10(2):e1001388. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>
- Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, et al. Comparison of the Analgesic Effects of a Fixed-Dose Combination of Orphenadrine and Diclofenac (Neodolpasse) with its Single Active Ingredients Diclofenac and Orphenadrine. *Drugs.* 2005;6:189-199. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
- Ginzel KH. The blockade of reticular and spinal facilitation of motor function by orphenadrine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966;154:128-141. <https://doi.org/10.5124/jkma.2004.47.9.827>
- Onuaguluchi G, Lewis JJ. Some aspects of the pharmacology of orphenadrine. *J Pharm Pharmacol.* 1963;15:329-336.
- Smith CM. Relaxation of decerebrate rigidity by orphenadrine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964;116:75-76.
- Steinbrecher W. Myotonolyse durch Orphenadrincitrat. *Arzneimittel Forschung.* 1966;16:147-153.
- Olsen UB, Eltorp C, Ingvarsdén B, et al. ReN 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2002;435:43-57.
- Schaffler K, Reitmeir P. Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study: using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteer. *Arzneimittel Forschung* 2004;54:673-679. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297020>

Поступила 15.11.2021

Received 15.11.2021

Принята к печати 29.11.2021

Accepted 29.11.2021