

Анальгетический и опиоидсберегающий эффекты фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных

© А.А. ЕРЕМЕНКО, Л.С. СОРОКИНА, Д.В. РЯБОВА, А.В. УРБАНОВ

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

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания на основе фиксированной комбинации орфенадрин и диклофенака (препарат Неодолпассе) на фоне контролируемой пациентом анальгезии (КПА) морфином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материал и методы. В ходе проспективного рандомизированного сравнительного исследования оценивали две схемы послеоперационного обезболивания. У 20 пациентов 1-й группы сразу после экстубации трахеи назначали препарат Неодолпассе. Повторную инфузию выполняли при интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) >50 мм не ранее, чем через 12 ч после первой. КПА морфином начинали через 2 ч после экстубации. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, обезболивание которым проводили методом КПА морфином. Интенсивность болевого синдрома во время двигательной активности пациента (кашель, глубокий вдох) и в покое оценивали по ВАШ, в качестве дополнительного объективного критерия эффективности анальгезии использовали метод побудительной спирометрии.

Результаты. Снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ в среднем с 41 до 19 мм ($p=0,036$) достигалось уже к 1-му часу от начала инфузии Неодолпассе, и у 80% больных этот эффект сохранялся в течение 24 ч. Двум пациентам через 12 ч потребовалось введение второй дозы. Поскольку инфузию морфина начинали через 2 ч после экстубации трахеи, у больных 2-й группы значимое снижение интенсивности боли отмечалось только к 4 ч, а достоверные различия в выраженности боли в обеих группах сохранялись практически на всех стадиях исследования. Анальгетический эффект Неодолпассе сопровождался положительным влиянием на функцию внешнего дыхания с увеличением максимальной инспираторной емкости легких в 1,5 раза по сравнению с исходным. Во 2-й группе нежелательные явления также были связаны с применением морфина и зависели от его дозы. Осложнений, связанных с Неодолпассе, не было отмечено. Суточный расход морфина на 1 больно-го во 2-й группе составил в среднем 22,6 мг, а в 1-й группе — 9,35 мг ($p<0,001$).

Заключение. Продемонстрированы высокий анальгетический и значимый опиоидсберегающий эффекты, а также безопасность применения Неодолпассе в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова: послеоперационная боль у кардиохирургических больных, морфин, диклофенак, орфенадрин, контролируемая пациентом анальгезия, Неодолпассе.

Информация об авторах:

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

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

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

Урбанов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6859-041X>

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

Как цитировать:

Еременко А.А., Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Урбанов А.В. Анальгетический и опиоидсберегающий эффекты фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(10):92–98. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210192>

Analgesic and opioid-sparing effects of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients

© А.А. ЕРЕМЕНКО, Л.С. СОРОКИНА, Д.В. РЯБОВА, А.В. УРБАНОВ

Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the effectiveness of a multimodal scheme of postoperative analgesia based on a fixed combination of orphenadrine and diclofenac against the background of patient-controlled analgesia with morphine in the early postoperative period in cardiac surgery patients.

Material and methods. A prospective, randomized, comparative study evaluated two analgesic regimens. In 20 patients (group 1), «Neodolpasse» (a fixed combination of 30 mg Orphenadrine and 75 mg Diclofenac) was administered immediately after trachea extubation. The second injection was performed at VAS > 50 mm not earlier than 12 hours after the first one. Patient-controlled analgesia (PCA) with morphine was started 2 hours after extubation, 20 patients of group 2 who were used PCA with Morphine as monotherapy. The intensity of pain taking into account the motor activity of patients was assessed a 100 mm visual-analog scale (VAS), as an additional objective criterion for the effectiveness of analgesia, the method of incentive spirometry was used.

Results. A decrease in the severity of pain according to VAS from an average of 41 to 19 mm ($p=0.036$) was achieved already by the 1st hour from the start of Neodolpasse infusion, and in 80% of patients this effect persisted for 24 hours. 2 patients (10%) needed the administration of the 2nd dose after 12 hours. The infusion of Morphine was started 2 hours after extubation, a significant decrease in pain intensity was noted only at 4th hour, a significant decrease in pain intensity was noted only by 4 hours, and significant differences in the severity of pain in the comparison groups persisted at almost all stages of the study. The analgesic effect of the combination of orphenadrine and diclofenac had a positive effect on the function of respiration system with an increase in MILC by 1.5 times from the beginning of the study. In group 2, the observed adverse effects were associated with the use of Morphine and depended on its dose. No adverse effects of Neodolpasse were noted. The total 24 hour consumption of Morphine at PCA averaged 22.6 mg, and in the Neodolpasse group — 9.35 mg ($p<0.001$).

Conclusion. There were demonstrated high analgesic efficacy, safety and significant opioid-sparing effect of a fixed combination of orphenadrine and diclofenac in the early postoperative period of cardiac surgery patients.

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

Information about the authors:

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

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

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

Urbanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6859-041X>

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

To cite this article:

Eremenko AA, Sorokina LS, Ryabova DV, Urbanov AV. Analgesic and opioid-sparing effects of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):92–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210192>

Предупреждение и лечение послеоперационной боли являются актуальными задачами современной медицины. Острый послеоперационный болевой синдром сопровождается любое хирургическое вмешательство. При адекватном купировании боли средняя продолжительность его составляет до 1 нед и не препятствует послеоперационному восстановлению пациента. У 10% больных острая послеоперационная боль сохраняется сверх обычного периода заживления поврежденных тканей и переходит в состояние болевого синдрома с нейропатическим компонентом [1]. Адекватное обезбоживание в раннем послеоперационном периоде должно носить патогенетический характер и быть направленным на механизмы, лежащие в основе возникновения боли [2, 3]. Поскольку у большинства кардиохирургических пациентов в первые 24 ч невозможно достичь должного уровня обезбоживания без использования сильных опиоидных анальгетиков, необходимо стремиться к применению терапевтических подходов с максимальным опиоид-сберегающим эффектом. Это достигается за счет применения мультимодальных схем лечения с одновременным назначением нескольких препаратов или их фиксированных комбинаций, способных воздействовать на различные механизмы формирования болевого синдрома с применением минимальных доз при низком риске развития нежелательных явлений (НЯ) [4, 5]. Имеются сведения о хорошем анальгетическом и опиоидсберегающем эффектах фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака (препарат Неодолпассе) при послеоперационном обезбоживании у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства [6–15].

Цель исследования — оценка эффективности мультимодальной схемы послеоперационного обезбоживания на основе препарата Неодолпассе на фоне контролируемой пациентом анальгезии (КПА) морфином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное сравнительное исследование включены 40 пациентов, перенесших различные кардиохирургические вмешательства.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; операционный доступ — срединная стернотомия; ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом; первые 2 ч после экстубации трахеи; стабильная гемодинамика.

Критерии не включения: наличие противопоказаний к назначению диклофенака, орфенадрина и морфина или индивидуальная непереносимость данных препаратов; печеночная недостаточность; хроническая болезнь почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин; эрозивно-язвенные изменения желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; периперационные поражения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, постигипоксическая или дисметаболическая энцефалопатия); острое 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; период после проведения аортокоронарного шунтирования; отказ пациента от участия в данном исследовании.

В 1-ю группу включены 20 пациентов, у которых применяли препарат Неодолпассе («FRESENIUS KABI AUSTRIA», Австрия), представляющий фиксированную комбинацию 30 мг орфенадрина и 75 мг диклофенака. Препарат вводили в виде непрерывной инфузии объемом 250 мл в течение 2 ч 1 или 2 раза в сутки с интервалом не менее 12 ч. Первую инфузию начинали сразу после экстубации. Во избежание угнетения дыхания на фоне остаточной медикаментозной седации у пациентов обеих групп анальгезия КПА морфином начиналась через 2 ч после удаления интубационной трубки. Вторую инфузию выполняли при интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) >50 мм не ранее, чем через 12 ч после первой. Для определения опиоидсберегающего эффекта КПА морфином начинали через 2 ч после экстубации трахеи. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, обезболивание которым проводили методом КПА морфином в виде монотерапии. Введение препарата осуществляли с помощью шприцевого инфузионного насоса в режиме «по требованию» на фоне постоянной инфузии (комбинированный режим). Концентрация препарата составила 1 мг/мл; начальная или насыщающая доза — 3 мг; болюсная доза — 1 мг; локаут-интервал — 8 мин; 4-часовая максимальная доза — 10 мг; скорость постоянной инфузии — 0,1 мг/ч.

По полу, возрасту, антропометрическим показателям, видам хирургических вмешательств, длительности послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), количеству дренажей в плевральной полости пациенты обеих групп достоверно не различались (табл. 1). Период нахождения дренажей в полости средостения, перикарда и в плевральных полостях составил в среднем $23,4 \pm 2,6$ ч.

Операции проводили в условиях сбалансированной многокомпонентной анестезии (МКА) с применением искусственного кровообращения (ИК). Анальгезия обеспечивалась введением фентанила (0,2–0,3 мг — вводная анестезия с последующей постоянной инфузией в дозе 3–3,5 мкг/кг/ч), миорелаксация — цисатракурия бромидом (10–15 мг — вводная анестезия с дальнейшей инфузией 0,02–0,04 мкг/кг/мин) или пипекурония бромидом (8 мг — вводная анестезия с последующим дробным введением 2–4 мг перед ИК), использовался ингаляционный анестетик севофлуран до достижения целевой концентрации 1–2 об% МКА, а также гипнотик пропофол (2 мг/кг — вводная анестезия с последующей инфузией 4 мг/кг/ч). В реанимационном отделении всем пациентам проводили рутинные мероприятия интенсивной терапии и мониторинга витальных показателей.

Через 2–4 ч (непосредственно перед исследованием) и через 24–28 ч после оперативного вмешательства исследовали функцию почек (креатинин крови, мочевины

крови), печени (АСТ, АЛТ), свертывающую систему крови (коагулограмма), определяли количество тромбоцитов в периферической крови. Согласно стандартному протоколу, всем пациентам в раннем послеоперационном периоде назначали ингибитор протонной помпы омепразол в дозе 40 мг/сут.

Оценку выраженности болевого синдрома проводили вне зависимости от локализации боли. Для оценки болевого синдрома во время двигательной активности пациента (кашель, глубокий вдох) и в покое применяли 100 мм ВАШ, в соответствии с которой значения 0–4 мм — отсутствие боли, 5–39 мм — слабая боль, 40–69 мм — умеренная, 70–99 мм — сильная, 100 мм — нестерпимая. В качестве дополнительного критерия эффективности обезболивания применяли метод побудительной спирометрии. Посредством объемной спирометрии измеряли максимальную инспираторную емкость легких (МИЕЛ). Первую оценку МИЕЛ и интенсивности боли проводили после экстубации трахеи, затем — через 1 ч после нее и далее — каждые 2 ч в течение 24 ч. Параллельно фиксировали показатели гемодинамики, частоту сердечных сокращений и артериальное давление (ЧСС и АД соответственно). В течение всего периода наблюдения регистрировали побочные эффекты.

Статистический анализ. Для оценки полученных результатов использована программа Statistica 10.0. (StatSoft Inc., США). Полученные данные были оценены на нормальность распределения на основании критерия Шапиро–Уилка (при количестве наблюдений <50). Проводился расчет среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении показателя использовали t -критерий Стьюдента. Частоту явления в группе определяли на основании точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Инфузию Неодолпассе проводили в течение 2 ч, однако уже к 1-му часу средний показатель ВАШ снизился с 41 до 19 мм ($p=0,036$). Показатели ВАШ сразу после экстубации трахеи у 70% пациентов имели высокие (от 50 до 80 мм) значения и достоверно отличались от соответствующих значений при обследовании на всех остальных этапах (табл. 2). Через 12 ч после введения Неодолпассе 2 пациента вновь испытали болевые ощущения в пределах 50–65 мм по ВАШ, в связи с чем повторно получили инфузию препарата.

Поскольку КПА морфином начинали через 2 ч после экстубации трахеи, у пациентов 2-й группы значимое снижение интенсивности боли отмечалось только к 4 ч, но достоверные различия в выраженности болевых ощущений

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Table 1. Clinical characteristics of the examined patients

Характеристика	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	$56,5 \pm 13,55$	$54,75 \pm 13,72$	0,616
Средний рост, см, $M \pm SD$	$174,14 \pm 8,27$	$175,85 \pm 8,37$	0,597
Масса тела, кг, $M \pm SD$	$84 \pm 15,42$	$86,6 \pm 16,68$	0,725
Протезирование клапанов, септальная миоэктомия, n (%)	16 (80)	15 (75)	0,306
Протезирование грудного отдела аорты, n (%)	4 (20)	5 (25)	0,271
Длительность послеоперационной ИВЛ, ч, $M \pm SD$	$5,39 \pm 1,88$	$4,55 \pm 1,9$	1,000
Дренажи в плевральной полости, n (%)	1 (5)	2 (10)	0,053

Таблица 2. Динамика интенсивности боли с учетом двигательной активности пациентов 1-й группы по ВАШ в 1-е сутки после экстубации трахеи

Table 2. Dynamics of the pain intensity taking into account the motor activity of patients of the 1st group according to VAS on the 1st day after tracheal extubation

Время после экстубации, ч	мм, $M \pm SD$	p
Исходно, p_0	41±24,27	
1, p_1	19±14,74	$p_{0-p_1}=0,036$
2, p_2	17±10,16	$p_{0-p_2}=0,014, p_{1-p_2}=1,000$
4, p_4	16,75±9,9	$p_{0-p_4}=0,003, p_{1-p_4}=1,000, p_{2-p_4}=0,064$
6, p_6	16±8,3	$p_{0-p_6}=0,003, p_{1-p_6}=1,000, p_{2-p_6}=0,047, p_{4-p_6}=1,000$
12, p_{12}	20,75±15,99	$p_{0-p_{12}}=0,045, p_{1-p_{12}}=0,010, p_{2-p_{12}}=1,000, p_{4-p_{12}}=0,998, p_{6-p_{12}}=0,136$
24, p_{24}	14,55±9,5	$p_{0-p_{24}}=0,039, p_{1-p_{24}}=0,995, p_{2-p_{24}}=0,998, p_{4-p_{24}}=0,997, p_{6-p_{24}}=0,999, p_{12-p_{24}}=0,055$

Таблица 3. Динамика выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в обеих группах, ВАШ (мм, $M \pm SD$)

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

Время после экстубации, ч	1-я группа	2-я группа	p
Исходно	41±24,27	44,75±22,09	0,201
1	19±14,74	40±15,89	<0,001
2	17±11,16	35,5±13,16	<0,001
4	16,75±9,9	22,5±13,02	0,160
6	16±8,3	23,75±11,34	0,038
12	20,75±15,99	33,5±21,34	<0,001
18	15,75±10,03	30,25±16,73	0,005
24	14,55±9,5	27,75±17,43	0,008

Таблица 4. Динамика значений МИЕЛ в 1-е сутки после операции в обеих группах, мл, $M \pm SD$

Table 4. Dynamics of MYEL values on the 1st day after surgery in both groups, ml, $M \pm SD$

Время после экстубации, ч	1-я группа	2-я группа	p
Исходно	1602,5±964,97	1187,5±649,46	0,201
1	1680±950,95	1017,5±820,21	<0,001
2	1705±1011,5	1270±805,47	<0,001
4	2250±2636,08	1497,5±859,99	0,021
6	1805±973,72	1452,5±782,78	0,038
12	1860±973,95	1597,5±904,29	<0,001
18	1987,5±993,11	1657,5±965,35	0,005
24	2317,5±858,43	1612,5±997,87	0,008

Таблица 5. Средний показатель расхода морфина методом КПА на одного больного за 1-е сутки, мг, $M \pm SD$

Table 5. Average morphine consumption by the KPA method per patient for the 1st day, mg, $M \pm SD$

Время после экстубации, ч	1-я группа	2-я группа	p
4	3,45±0,75	6,5±3,25	0,001
24	9,35±4,31	22,6±10,52	<0,001

в двух группах сохранялись практически на всех стадиях исследования (табл. 3).

Используемые схемы обезболивания в нашем исследовании по-разному влияли на функцию внешнего дыхания (глубину вдоха). При значимо выраженном обезболивании в 1-й группе наблюдались более высокие значения МИЕЛ (табл. 4).

Показатель расхода морфина во 2-й группе (в среднем 22,6 мг) продемонстрировал необходимость его применения при назначении в виде монотерапии (табл. 5). В 1-й группе суточная потребность в морфине достоверно снижалась — к 4-му часу было введено в среднем 3,45 мг

а к 24 ч — 9,35 мг, что было в 2,5 раза меньше дозы, потребляемой во 2-й группе в режиме методом КПА ($p < 0,001$).

Результаты оценки НЯ в исследуемых группах представлены в табл. 6. В 1-й группе у одного больного была отмечена тошнота и у одного — рвота. Причиной указанных НЯ могло быть последствие общей анестезии и других препаратов, применявшихся во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Во 2-й группе эти побочные эффекты встречались значительно чаще: тошнота отмечалась у 6 (30%) пациентов, рвота — у 5 (25%), отличия между группами достоверны. Такое НЯ, как сонливость, характерное как для опиоидных анальгетиков, так и для

Таблица 6. НЯ при проводимой терапии, n (%)

Table 6. Adverse events during therapy, n (%)

НЯ	1-я группа	2-я группа	p
Тошнота	1 (5%)	6 (30%)	0,002
Рвота	1 (5%)	5 (25%)	0,002
Сонливость	6 (30%)	15 (75%)	0,00001
Сухость во рту	5 (20%)	15 (75%)	0,00001
Головная боль	2 (10%)	15 (75%)	0,001
Головокружение	2 (10%)	7 (35%)	0,049
Парез кишечника	2 (10%)	7 (35%)	0,049
Кожная сыпь	0	0	1,000
Тахикардия	4 (20%)	3 (15%)	1,000
Нарушение зрения	0	0	1,000
Сердечно-сосудистые осложнения	0	0	1,000
Снижение скорости диуреза	0	0	1,000

миорелаксантов центрального действия, отмечалось в обеих группах — у 6 (30%) больных 1-й и у 15 (75%) — 2-й. Высокая частота сонливости во 2-й группе, которую мы связываем с побочным действием морфина, имела достоверное отличие, и во всех случаях данные симптомы прошли без отмены препаратов. Парез кишечника в 1-й группе отмечен у 2 пациентов, а во 2-й группе — у 7 (35%), что, с нашей точки зрения, также объясняется побочным эффектом морфина, поскольку его количество у больных, получавших Неодолпассе, было минимальным. Во 2-й группе сухость во рту встречалась в 3 раза чаще, чем в 1-й, что также обусловлено негативным действием морфина. Сердечно-сосудистые осложнения, задержка жидкости, кожная сыпь и нарушения зрения не отмечены ни у одного пациента. Синусовая тахикардия до 100 уд/мин, которая была купирована введением бета-блокаторов и не потребовала отмены препаратов, имела место у 4 (20%) больных 1-й группы и у 3 (15%) — 2-й (различия статистически недостоверны).

В 1-й группе средний показатель уровня креатинина до начала введения составил $77,15 \pm 9,7$ мкмоль/л, через 1 сут — $86,85 \pm 28,77$ мкмоль/л ($p=0,424$), СКФ — $87,78 \pm 12,83$ и $84,78 \pm 12,83$ мл/мин соответственно ($p=0,839$). Повышение уровня креатинина крови и снижение СКФ к концу 1-х суток было отмечено у 3 пациентов 1-й группы и у 2 — 2-й группы, данные показатели нормализовались уже на 2-е сутки. За время исследования ни в одном случае не было зафиксировано повышения темпа геморрагического отделяемого по дренажам, показатели коагулограммы (время свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение) оставались в пределах референсных значений.

Обсуждение

Боль является индивидуальным, крайне субъективным переживанием комплексных процессов восприятия, включающих сенсорные, автономно-соматосенсорные, когнитивно-поведенческие и эмоционально-аффективные компоненты. Не в полной мере купированная послеоперационная боль может нарушать гомеостаз, функциональные возможности органов и психическое состояние пациента [16]. Выраженный болевой синдром приводит не только к эмоциональным переживаниям. Боль вызывает активацию нейроэндокринной и симпатoadренальной систем,

что приводит к выбросу нейромедиаторов, гормонов, биологически активных веществ. Это сопровождается неблагоприятными изменениями, выражающимися в усилении катаболизма, работы сердечно-сосудистой системы, нарушении гемостаза и иммуносупрессии [17]. Наличие нейрорпатического компонента острой послеоперационной боли и высокий риск ее хронизации характерны для операций высокой травматичности, поэтому к схемам послеоперационного обезболивания предъявляются повышенные требования [17—19].

В числе обезболивающих препаратов особого внимания заслуживает Неодолпассе. Обсуждается целесообразность его применения для купирования периоперационной боли [19]. Высокая эффективность инфузий Неодолпассе также продемонстрирована при радикулопатиях, остеоартрите, внесуставном ревматизме и остеопорозе [10, 11, 14]. Опубликованы многочисленные исследования по применению Неодолпассе в ортопедии, травматологии, после операций на позвоночнике, а также после урологических вмешательств при спастической боли [10—14].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 100 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и получавших контролируруемую пациентом анальгезию, показано, что инфузия препарата Неодолпассе позволила снизить потребность в опиоидных анальгетиках примерно на 30% при сохранении адекватной анальгезии и безопасности терапии. Фиксированная комбинация орфенадрина и диклофенака обеспечила лучшую анальгезию, чем плацебо и внутривенное введение парацетамола. Важно отметить, что в раннем послеоперационном периоде не было зарегистрировано геморрагических осложнений или других НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта [15].

В то же время эффективность Неодолпассе для послеоперационной анальгезии у больных, перенесших кардиохирургические операции, практически не изучена. Проведенное нами исследование показало высокий анальгетический эффект применения Неодолпассе в 1-е послеоперационные сутки. При 2-часовом введении целевой обезболивающий эффект (выраженность боли по ВАШ в пределах 10—40 мм) достигался уже к 1-му часу после его начала и у 90% больных он сохранялся в течение 24 ч. У остальных пациентов повторное введение препарата после 12 ч было также до-

статочны эффективны. Поскольку боль при операциях со стернотомией и дренированными плевральными полостями приводит к ограничению экскурсии грудной клетки, обезболивающий эффект препарата Неодолпасе оказывал выраженное положительное воздействие на функцию внешнего дыхания с увеличением МИЕЛ. В группе больных, получавших КПА морфином, меньшие значения МИЕЛ, по-видимому, были связаны с типичным для этого препарата центральным угнетением дыхания.

КПА с использованием опиоидного анальгетика позволяет объективно оценить потребность больного в морфине, а в сочетании с другими анальгетиками — и их опиоид-сберегающий эффект, так как метод ориентирован на индивидуальную потребность пациента в обезболивании [20]. При эпизодической оценке степени выраженности болевого синдрома персоналом пациент может испытывать выраженную боль между осмотрами. Таким образом, установленная во 2-й группе суточная потребность в морфине (в среднем 22,6 мг) отражает реальную потребность в этом опиоидном препарате при изолированном его применении. При применении Неодолпасе потребление морфина существенно снижалось и средний показатель расхода препарата составил 9,35 мг. Кроме того, в группе монотерапии КПА частота тошноты (30%), рвоты (25%), сонливости (75%), сухости во рту (75%), головокружения (35%) и пареза кишечника (35%) была достоверно выше, чем в 1-й группе. Таким об-

разом, в большинстве случаев НЯ были связаны с применением морфина и зависели от его дозы.

Заключение

По сравнению с монотерапией морфином, проводимой в режиме КПА, внутривенное назначение Неодолпасе вызывало наиболее выраженные анальгетический и опиоид-сберегающий эффекты. Начало инфузии Неодолпасе сразу после экстубации больных сопровождается значительным (на 90%) снижением выраженности болевого синдрома уже через 1 ч от начала введения и существенно улучшает функцию внешнего дыхания, что дает возможность для ранней активизации пациентов. В целом НЯ были связаны с использованием морфина и имели зависимость от его дозы. При монотерапии КПА морфином частота тошноты, сонливости, пареза кишечника были достоверно выше, чем при назначении Неодолпасе. Учитывая вышесказанное, мы считаем оправданным использование препарата Неодолпасе в мультимодальных схемах лечения послеоперационной боли у пациентов после кардиохирургических вмешательств в раннем послеоперационном периоде.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Glare P, Aubrey K, Myles P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019;393(10180):1537-1546. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)
- Stasiowska MK, Ng SC, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(10):570-575. <https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.10.570>
- Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. The Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol*. 2017;116(5):583-591. <https://doi.org/10.1002/jso.24814>
- 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 Nursing and the American Pain Society. *Pain Manag Nurs*. 2014;15(2):551-554. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.03.001>
- 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, Executive Committee, and Administrative Council. *Pain*. 2016;17(2):131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the Analgesic Effects of a Fixed-Dose Combination of Orphenadrine and Diclofenac (Neodolpasse) with its Single Active Ingredients Diclofenac and Orphenadrine. *Drugs Rd D*. 2005;6(4):189-199. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
- Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Кошек Е.В., Еременко А.А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):61-67. Sorokina LS, Ryabova DV, Kotov EV, Eremenko AA. Efficacy and safety of using a fixed combination of orphenadrine and diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *J Neurology Psychiatry na S.S. Korsakov*. 2022;122(2):61-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>
- Gombotz H, Lochner R, Sigl R, et al. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(19-20):526-534. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0829-7>
- Borsodi M, Nagy E, Darvas K. Diclofenac/orphenadrine as a combined analgesic in post-operative relief of pain. *Orv Hetil*. 2008;149(39):1847-1852. <https://doi.org/10.1556/ON.2008.28419>
- Vymazal T, Beroušek J. Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula — prospektivní kohortové sledování. *Klin Farmakol Farm*. 2017;31(1):3-6. <https://doi.org/10.36290/far.2017.009>
- Амелин А.В., Бальязин В.А., Давыдов О.С. и др. Российское Мульти-центровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):33-41. Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, et al. A Russian multicenter study of the efficacy and tolerability of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in acute nonspecific pain and radiculopathy of the cervical and lumbar spine. *Russian Journal Pain*. 2022;20(1):33-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022001133>
- Malec J, Nedelova I, Lopourova M. Diclofenac 75 mg and 30 mg orphenadrine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2004;71(2):80-83.
- Machado G, Ferreria PH, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1289-1278. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210597>
- Амелин А.В. Фиксированная комбинация орфенадрина и диклофенака как новые возможности мультимодальной терапии боли и мышечного спазма. *Российский журнал боли*. 2019;17(4):50-53. Amelin AV. Fixed combination of orphenadrine and diclofenac as new possibilities of multimodal therapy of pain and muscle spasm. *Russian Journal Pain*. 2019;17(4):50-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.41>

15. Grecu I, Muresan A, Nicolau M, Grintescu I. Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(3):236-237.
16. Olsen UB, Eltorp CT, Ingvarsdn BK, et al. ReN 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2002;435(34):43-57.
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01556-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01556-4)
17. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Чурюканов М.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики хронизации послеоперационной боли. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского.* 2022;10(2):120-125.
Medvedeva, LA, Zagorulko OI, Churyukanov MV. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of chronic postoperative pain. *Clinical and experimental surgery. Journal na academician B.V. Petrovsky.* 2022;10(2):120-125. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-2-120-125>
18. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth.* 2001;87(3):62-72.
<https://doi.org/10.1093/bja/87.1.62>
19. Likar R, Jaksch W, Aigmüller T, et al. Interdisciplinary position paper «Perioperative pain management». *Schmerz.* 2017;31:463-482.
<https://doi.org/10.1007/s00482-017-0217-y>
20. Mannan S, Qazi S, Dar A, Gurcoo S. Comparison Between Intravenous Patient Controlled Analgesia And Subcutaneous Morphine In Patients After Gastrectomy. *Internet J Anesthesiol.* 2010;22(2):11-16.

Поступила 14.09.2022
Received 14.09.2022
Принята к печати 27.09.2022
Accepted 27.09.2022