

Обезболивание после абдоминальных онкохирургических вмешательств. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина

© А.В. СЕМЕНКОВ^{1,2}, А.А. СКУГАРЕВ¹, Д.А. ТУЛЬСКИХ¹, Н.В. ХИТРОВ¹, Д.А. ЯВОРОВСКАЯ³

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

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

³Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка анальгетического, опиоид-сберегающего, противовоспалительного и нежелательных эффектов фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе) при послеоперационном обезболивании у пациентов онкохирургического профиля.

Материал и методы. В рандомизированном одноцентровом проспективном сравнительном исследовании у 40 онкологических пациентов, перенесших различные открытые полостные операции, в том числе расширенно-комбинированные вмешательства, сопряженные с резекцией 3 и более органов, оценивали две схемы обезболивания. Исследование проводили после перевода пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии в хирургическое отделение, в период ранней активизации. В 1-й группе Н ($n=20$) применяли фиксированную инфузионную комбинацию диклофенака по 75 мг и орфенадрина в дозе 30 мг (препарат «Неодолпассе»), дважды в сутки в течение 2-х послеоперационных суток. Пациентам 2-й группы К ($n=20$) назначали внутривенную инфузию кетопрофена в суточной дозе 200 мг. Больные в обеих группах получали плановую продленную эпидуральную анальгезию 0,2% ропивакаином, а при визуально-аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм дополнительно назначали трамадол в дозе 100 мг в/м. Ежедневно фиксировались показатели уровня креатинина крови, С-реактивного белка, учитывали послеоперационную кровопотерю, а также послеоперационные осложнения по шкале Клавье́на—Диндо.

Результаты. При сравнительном анализе показателей степени болевого синдрома у пациентов группы Н отмечен более выраженный анальгетический эффект. Так, на 2-е послеоперационные сутки 30% больных отмечали умеренную боль (от 50 до 60 мм), на 3-и сутки — 15%, а уже на 4-е — все 100% больных испытывали боль слабой интенсивности (до 30 мм). Дополнительного обезболивания трамадолом в группе Н потребовалось в 2 раза меньше, чем в группе сравнения, а такие нежелательные явления, как тошнота, сонливость и слабость, достоверно чаще встречались в группе кетопрофена. В обеих группах средний уровень креатинина крови не превышал допустимых значений, а С-реактивный белок был повышен на всех этапах исследования, но к 4-м суткам имел тенденцию к снижению. Анализ послеоперационных осложнений по шкале Клавье́на—Диндо в момент выписки не выявил прямой связи состоявшихся осложнений с применением нестероидного противовоспалительного препарата. Таких нежелательных эффектов, как несостоятельность анастомозов, желудочно-кишечных кровотечений или иных геморрагических проявлений, зафиксировано не было.

Заключение. У пациентов онкохирургического профиля с использованием лапаротомного доступа включение Неодолпассе в схемы мультимодальной анальгезии приводило к наиболее выраженным анальгетическому и опиоидсберегающему эффектам, а применение коротких курсов нестероидного противовоспалительного препарата обладало хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: послеоперационная боль у пациентов после абдоминальных операций, абдоминальные онкохирургические вмешательства, обезболивание в раннем послеоперационном периоде в онкохирургии, мультимодальная анальгезия, опиоиды, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина.

Информация об авторах:

Семенов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

Скугарев А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-0522-3508>

Тулских Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3627-6386>

Хитров Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0981-1283>

Яворовская Д.А. — <https://orcid.org/0009-0009-0329-153X>

Автор, ответственный за переписку: Семенов А.В. — e-mail: semenkov@inbox.ru

Как цитировать:

Семенов А.В., Скугарев А.Л., Тулских Д.А., Хитров Н.В., Яворовская Д.А. Обезболивание после абдоминальных онкохирургических вмешательств. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2024;9:38–50. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202409138>

Pain relief after abdominal oncologic surgery. Evaluation of the effectiveness and safety of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine

© A.V. SEMENKOV^{1,2}, A.L. SKUGAREV¹, D.A. TULSKIH¹, N.V. KHITROV¹, D.A. YAVOROVSKAYA³

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the analgesic, opioid-sparing, anti-inflammatory and adverse effects of the diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse) fixed combination for analgesia in the postoperative period of surgical cancer patients.

Material and methods. A randomized, single-center, prospective, comparative study evaluated two analgesic regimens in 40 cancer patients undergoing various open cavity surgeries, including extensive combined interventions associated with the resection of 3 or more organs. The study was conducted following the transfer from the ICU to the surgical department during the early activation period, within the first two postoperative days. In the first group N ($n=20$), “Neodolpasse” (a fixed combination of 75 mg Diclofenac and 30 mg Orphenadrine) was administered as an infusion, twice daily. In the second group K ($n=20$) analgesia was performed with ketoprofen as an intravenous infusion at a daily dose of 200 mg. Patients in both groups received scheduled prolonged epidural analgesia with 0.2% ropivacaine, and when the severity of pain in a visual analogue scale (VAS) increased to more than 40 mm, so an additional dose of 100 mg tramadol was administered intramuscularly. Daily measurements of blood creatinine level and C-reactive protein were taken, postoperative blood loss was accounted for, as well as postoperative complications according to the Clavien—Dindo classification.

Results. The comparative analysis of the indicators of pain syndrome severity showed that the patients in group N exhibited a more pronounced analgesic effect, so on the second postoperative day 30% of patients reported moderate pain (from 50 to 60 mm on the pain scale), on the third day — 15%, and by the fourth day — all 100% of patients experienced pain of low intensity. The additional analgesia with tramadol in group N was required twice less than in the comparison group, and such adverse effects as nausea, drowsiness, and weakness were significantly more common in the ketoprofen group. In both groups, the average blood creatinine level did not exceed permissible values, and the C-reactive protein was elevated at all stages of the study but tended to decrease by the fourth day. The analysis of postoperative complications according to the Clavien—Dindo scale at the time of discharge did not reveal a direct correlation between the occurred complications and the use of NSAIDs. Adverse effects such as anastomotic failure, gastrointestinal complications, or other hemorrhagic manifestations were not recorded.

Conclusion. The inclusion of Neodolpasse into multimodal analgesic regimens resulted in the most pronounced analgesic and opioid-sparing effects in surgical cancer patients using laparotomy access. Additionally, the application of short courses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was associated with a favorable safety profile.

Keywords: postoperative pain, abdominal oncologic surgery, multimodal analgesia, opioids, fixed combination of diclofenac and orphenadrine.

Information about the authors:

Semenkov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

Skugarev A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-0522-3508>

Tulskih D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3627-6386>

Khitrov N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0981-1283>

Yavorovskaya D.A. — <https://orcid.org/0009-0009-0329-153X>

Corresponding author: Semenov A.V. — e-mail: semenkov@inbox.ru

To cite this article:

Semenkov AV, Skugarev AL, Tulskih DA, Khitrov NV, Yavorovskaya DA. Pain relief after abdominal oncologic surgery. Evaluation of the effectiveness and safety of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;9:38–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202409138>

Введение

По оценкам Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2022 г. было зарегистрировано 20 млн злокачественных новообразований и 9,7 млн случаев, вызванных ими смертей. Прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра вырастет на 77% и достигнет 35 млн. Значительная доля пациентов с онкологическим диагнозом подвергалась или будет под-

вергаться различным хирургическим вмешательствам. В связи с этим не теряет своей актуальности проблема острой послеоперационной боли, которая во многих случаях усугубляется такими факторами, как тревожные ожидания пациентов, обширная хирургическая травма, осложнения, связанные с периоперационным лечением, непереносимость обезболивающих препаратов, хронический болевой синдром и наличие толерантности к сильным анальгетикам, таким как опиоиды [1].

Послеоперационная боль продолжает оставаться серьезной проблемой, приводящей к негативным физиологическим, психологическим и социально-экономическим последствиям, которые взаимосвязаны между собой и влияют на то, как боль воспринимается, контролируется и оценивается [2–5].

Плохо контролируемая послеоперационная боль приводит к неблагоприятным клиническим исходам, таким как сердечно-легочные осложнения, ограничение подвижности, зависимость от ухаживающего персонала, увеличение продолжительности госпитализации, более медленная реабилитация, снижение качества жизни во время восстановления, что, в свою очередь, ведет к отсрочке последующего проведения адьювантной химиотерапии у пациентов онкологического профиля [6, 7].

Несмотря на широкий спектр лекарственных препаратов различных фармакологических групп, используемых при болевом синдроме у послеоперационных онкопациентов, опиоидные анальгетики остаются наиболее распространенными и массово применяемыми средствами [8, 9].

В настоящее время у данной когорты больных общепринятым считается использование мультимодального подхода, целью которого является снижение зависимости от опиоидов за счет применения неопиоидных анальгетиков с различными механизмами действия [10]. Однако вопросы выбора состава данных схем остаются спорными.

Цель исследования — оценка обезболивающего, опиоид-сберегающего, противовоспалительного и нежелательных эффектов фиксированной комбинации нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенака и миорелаксанта центрального действия — орфенадрина (Неодолпассе) для обезболивания в послеоперационном периоде у пациентов онкологического профиля после открытых полостных вмешательств, включая расширенно-комбинированные, с использованием лапаротомного доступа.

Задачи исследования: изучить динамику уровня провоспалительных маркеров (С-реактивный белок, СРБ) перед оперативным вмешательством, до начала мультимодальной анальгезии, через 2 ч после окончания обезболивания; оценить анальгетический эффект мультимодальных схем обезболивания с помощью 100 мм визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в покое и при глубоком дыхании и кашле; провести сравнительную оценку эффективности и безопасности применения данных схем обезболивания; оценить вероятность нефротоксичности при применении НПВП (креатинин крови); выявить частоту нежелательных явлений при использовании изучаемых схем обезболивания, а также провести анализ вида и тяжести хирургических осложнений с помощью шкалы Клавьен—Диндо для установления их связи с применением коротких курсов НПВП.

Материал и методы

В рандомизированное одноцентровое проспективное сравнительное исследование вошли 40 онкологических пациентов, перенесших различные открытые полостные операции, в том числе расширенно-комбинированные вмешательства, сопряженные с резекцией 3 и более органов, с использованием лапаротомного доступа.

Критерии включения: возраст — старше 18 лет; операционный доступ — лапаротомия; ясное сознания и продуктивный контакт с пациентом; отсутствие эрозивных или язвенных поражений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при дооперационной эзофагогастроуденоскопии и клинических проявлений желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК); отсутствие признаков почечной дисфункции (KDIGO 0); стабильное состояние гемодинамики; согласие пациента участвовать в данном исследовании.

Критерии исключения: печеночная недостаточность; хроническая болезнь почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин; периоперационные поражения головного мозга (ОНМК, постгипоксическая или метаболическая энцефалопатия); послеоперационное кровотечение >1,4 мл/кг/час; выраженная сердечно-сосудистая (инотропный индекс >10) и/или дыхательная ($PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.) недостаточность; психические заболевания в анамнезе; наличие противопоказаний к назначению диклофенака, орфенадрина, кетопрофена, трамадола или индивидуальная непереносимость препаратов этих групп; отказ пациента от участия в данном исследовании.

Схема послеоперационного обезболивания

В первые послеоперационные сутки в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии всем пациентам проводили мультимодальное обезболивание, включающее: парацетамол в дозе 1 г в/в инфузия в течение 15 мин, за 30 мин до экстубации трахеи до 4 г/сутки+продленная эпидуральная анальгезия ропивакаином 0,2% со скоростью 5—8 мл/ч. В зависимости от степени выраженности болевого синдрома, при показателях ВАШ >40 мм, дополнительно вводился опиоидный анальгетик трамадол в дозе 100 мг в/м и/или НПВП кетопрофен в дозе 100 мг в/в.

Со 2-х по 3-и послеоперационные сутки, после перевода в профильное онкохирургическое отделение, пациенты были рандомизированы в две группы, по 20 человек в каждой.

В 1-й группе (Н) назначали 4-компонентную схему анальгезии, включающую фиксированную комбинацию диклофенака по 75 мг и орфенадрина по 30 мг, которую вводили в виде внутривенной ин-

фузии объемом 250 мл в течение 2 ч 2 раза в сутки с интервалами между инфузиями не менее 8 ч. Применение данного препарата комбинировали с продленной эпидуральной анальгезией ропивакаином 0,2% со скоростью 5–6 мл/ч. В зависимости от степени выраженности болевого синдрома, при ВАШ >40 мм, пациентам дополнительно назначали трамадол в дозе 100 мг в/м.

Пациенты 2-й группы (К) получали 3-компонентную схему. Базовая анальгезия: внутривенная 30-минутная инфузия кетопрофена в дозе 100 мг разведенного в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, дважды в сутки + продленная эпидуральная анальгезия ропивакаином 0,2% 5–6 мл/ч. Дополнительная анальгезия: трамадол в дозе 100 мг в/м (в зависимости от степени выраженности болевого синдрома при ВАШ >40 мм).

Клинические характеристики пациентов, такие как пол, возраст, виды хирургических вмешательств, длительность послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), особенности операции (количество и время стояния дренажей), средний послеоперационный койко-день, приведены в табл. 1.

Для регистрации всех исследуемых показателей была разработана индивидуальная карта послеоперационного обезболивания пациентов.

Оценку интенсивности боли осуществляли и фиксировали трижды в день, во время минимальной двигательной активности больного (глубокий вдох, кашель) с помощью 100 мм визуально-аналоговой шкалы (J. Scott, E.C. Huskisson, 1976). Про-

водили исследование функции почек (креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации), печени (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), показатели провоспалительных маркеров (СРБ) до операции, перед введением препаратов, на 3-и и 4-е сутки после оперативного вмешательства, ежедневно оценивали показатели свертывающей системы крови (коагулограмма) и клинического анализа крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов). Учитывали послеоперационную кровопотерю по дренажам. Согласно стандартному протоколу, всем пациентам в послеоперационном периоде назначали ингибитор H^+ - K^+ -АТФазы эзомепразол в дозе 40 мг/сутки в/в. На протяжении всего периода наблюдения регистрировали нежелательные явления.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты оценены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро—Уилка. Проводился расчет среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) (при нормальном распределении признака), медианы (Me) и межквартильного размаха (25-го и 75-го процентилей), если распределение признака достоверно отличалось от нормального распределения. Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах использовали t -критерий Стьюдента и критерий Манна—Уитни, для качественных переменных — хи-квадрат и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных
Table 1. Clinical characteristics of the examined patients

| Характеристика | Группа Н (n=20) | Группа К (n=20) | Уровень значимости, <i>p</i> |
|--|--------------------|--------------------|---------------------------------|
| Средний возраст, годы, $M \pm SD$ | 67,4±6,15 | 63,6±7,54 | 0,089 |
| Средний рост, см, $M \pm SD$ | 169,75±9,07 | 169,6±9,59 | 0,9597 |
| Средняя масса тела, кг, $M \pm SD$ | 78±9,9 | 78,45±17,6 | 0,9212 |
| Гастрэктомия с ДЗ лимфодиссекцией, <i>n</i> (%) | 8 (40) | 7 (35) | 0,7471 |
| Гастропанкреатодуоденальная резекция, <i>n</i> (%) | 2 (10) | 3 (6) | 1,0000 |
| Гемигепатэктомия, <i>n</i> (%) | 3 (15) | 3 (15) | 1,0000 |
| Удаление забрюшинной опухоли, <i>n</i> (%) | 1 (5) | 1 (5) | 1,0000 |
| Расширенно-комбинированные мультивисцеральные резекции, <i>n</i> (%) | 5 (25) | 4 (20) | 1,0000 |
| Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, <i>n</i> (%) | 1 (5) | 2 (10) | 1,0000 |
| Длительность послеоперационной ИВЛ, час, $M \pm SD$ | 5,15±2,18 | 4,6±2,5 | 0,4068 |
| Дренажи, количество, <i>n</i> (%) | | | |
| 0 | 0 | 1 | 1,0000 |
| 1 | 4 | 5 | 1,0000 |
| 2 | 8 | 7 | 0,7471 |
| 3 | 6 | 3 | 0,4506 |
| 4 | 2 | 4 | 0,4216 |
| Дренажи, время стояния, час, $M \pm SD$ | 120±22,97 | 128±29,36 | 0,624 |
| Средний послеоперационный койко-день, сутки | 10,7±3,24 | 8,5 (7–10,5) | 0,1241 |

Результаты

Всем пациентам после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии в онкохирургическое отделение назначали мультимодальную схему обезболивания, включающую: инфузии препаратов Неодолпассе (группа Н) или кетопрофен (группа К), 2-дневным курсом, дважды в день, с интервалами не менее 8 ч и продленную эпидуральную анальгезию ропивакаином 0,2% со скоростью 5–6 мл/час.

В результате проводимой анальгетической терапии в группе Н, сравнение динамики интенсивности болевого синдрома с учетом двигательной активности внутри группы продемонстрировало устойчивую тенденцию к снижению средних показателей боли по ВАШ. Так, на 2-е послеоперационные сутки 30% пациентов испытывали умеренную боль (от 50 до 60 мм), на 3-и сутки данный процент составил 15%, а на 4-е сутки, все 100% больных отмечали боль слабой интенсивности (табл. 2).

При сравнительном анализе показателей средней степени боли в обеих группах отмечен более выраженный анальгетический эффект в группе Н по сравнению с группой К, а различия оказались значимыми практически на всех этапах исследования (рис. 1). К концу исследования пациенты обеих групп не испытывали боль сильной или умеренной интенсивности, а показатели ВАШ не превышали 20–35 мм.

При плановой оценке выраженности болевого синдрома персоналом и в периоды времени между осмотрами тем пациентам, которые испытывали сильные болевые ощущения (более 40 мм по ВАШ), к проводимой анальгетической терапии добавляли трамадол в дозе 100 мг в/м. Так, в группе Н дополнительное обезболивание в дозе 100 мг, однократно в сутки, потребовалось 40% больным во 2-е и 35% в 3-и сутки. В группе К данные показатели были более высокие, 60 и 75% больных соответственно испытывали боль умеренной интенсивности (от 50 до 70 мм), а у трех человек суточная доза трамадола составила 200 мг (рис. 2).

Таблица 2. Интенсивность болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в исследуемых группах, %
Table 2. Intensity of pain syndrome taking into account the motor activity of patients in the study groups, %

| Этапы | Время | 6–40 мм ВАШ | | 41–70 мм ВАШ | |
|-------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Группа Н, n=20 (%) | Группа К, n=20 (%) | Группа Н, n=20 (%) | Группа К, n=20 (%) |
| 1 | 2-е п/о сутки (контроль) | 4 (20) | 4 (20) | 16 (80) | 16 (80) |
| 2 | 2 (инфузия 1) | 19 (95) | 4(20) | 1 (5) | 3 (15) |
| 3 | 2 (контроль) | 14 (70)* | 5(25) | 6 (30) | 15 (75)* |
| 4 | 2 (инфузия 2) | 19 (95) | 14 (70) | 1(5) | 6 (30) |
| 5 | 3-и п/о сутки (контроль) | 17 (85)* | 9 (45) | 3 (15) | 11(55)* |
| 6 | 3 (инфузия 3) | 20 (100)* | 14 (70) | 0 | 6 (30)* |
| 7 | 3-и сутки (контроль) | 20 (100) | 16 (80) | 0 | 4 (20) |
| 8 | 3 (инфузия 4) | 20 (100) | 16 (80) | 0 | 4(20) |
| 9 | 4-е п/о сутки (контроль) | 20 (100) | 20 (100) | 0 | 0 |

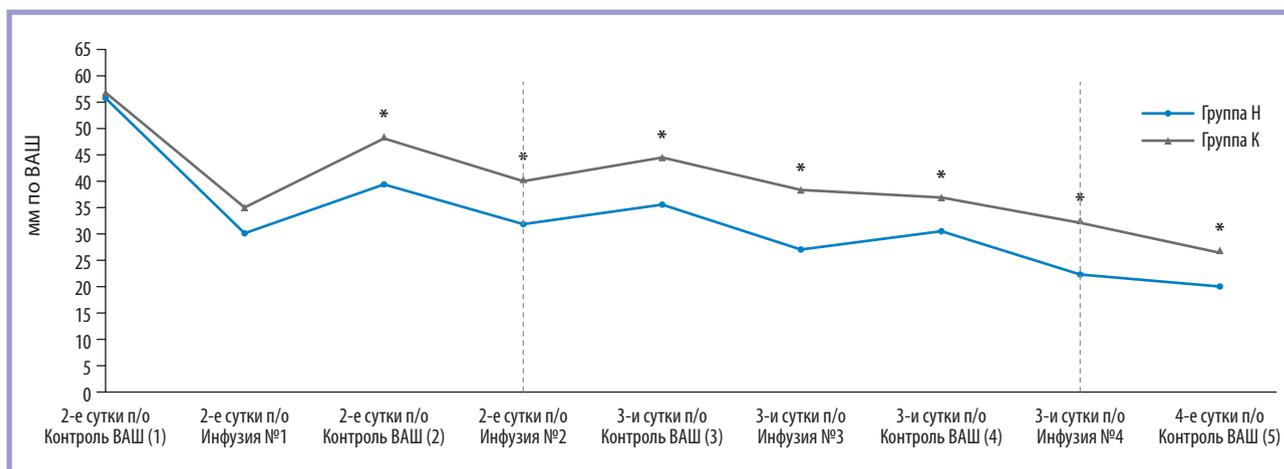


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в исследуемых группах, ВАШ (мм).

Fig. 1. Dynamics of the severity of pain syndrome taking into account the motor activity of patients in the study groups, VAS (mm).

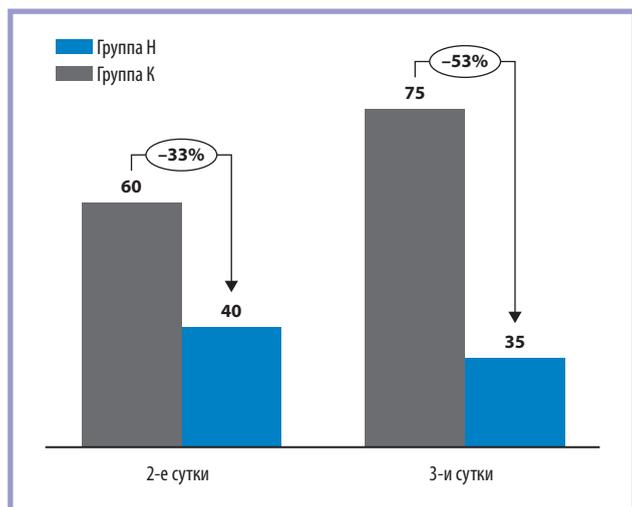


Рис. 2. Потребность в дополнительном обезболивании трамадолом в исследуемых группах в среднем, %.
Fig. 2. The need for additional pain relief with tramadol in the study groups on average, %.

Результаты оценки нежелательных эффектов в обеих исследуемых группах представлены в табл. 3. В группе Н у 5% больных, в группе К у 40% пациентов была отмечена тошнота, у 5 и 20% человек соответственно — рвота, что объясняется побочным действием трамадола. Различия между группами зависели от дозы и были достоверны. Такие симптомы, как сонливость и слабость, также преобладали в группе кетопрофена, несмотря на то что орфенадрин, входящий в состав препарата Неодолпассе, является миорелаксантом центрального действия и обладает седативным эффектом. Парез кишечника и снижение темпа диуреза встречались с одинаковой частотой и не имели достоверных отличий.

Для наглядности проявление нежелательных явлений отображено на графике (рис. 3).

В группах сравнения средний показатель уровня креатинина крови не превышал допустимых значений и к окончанию исследования составил $70,75 \pm 9,6$ мкмоль/л в группе Н и $75,15 \pm 12,5$ мкмоль/л в группе К соответственно. В группе кетопрофена

Таблица 3. Нежелательные явления проводимой терапии
Table 3. Adverse events of the therapy

| Побочные эффекты | Группа Н, n=20 (%) | Группа К, n=20 (%) | Уровень значимости, p |
|------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Тошнота | 1 (5) | 8 (40) | 0,0196* |
| Рвота | 1 (5) | 4 (20) | 0,3416 |
| Сонливость | 7 (35) | 12 (60) | 0,018* |
| Слабость | 8 (40) | 15 (75) | 0,0271* |
| Головная боль | 3 (15) | 3 (15) | 1,0000 |
| Головокружение | 2 (10) | 5 (25) | 0,2495 |
| Парез кишечника | 5 (25) | 9 (45) | 0,1904 |
| Снижение темпа диуреза | 1 (5) | 2 (10) | 1,0000 |

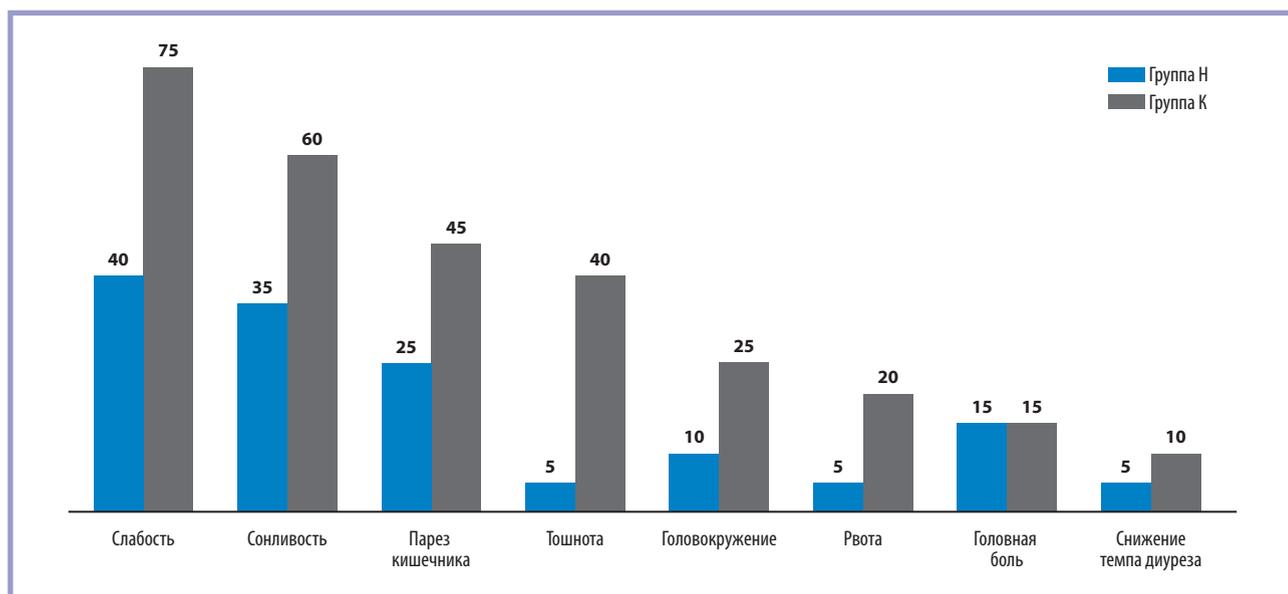


Рис. 3. Появления нежелательных явлений проводимой терапии в процентах
Fig. 3. Adverse events of the therapy, %

у 2 пациентов на фоне гиповолемии отмечено транзитное повышение уровня креатинина, нормализовавшееся к концу исследования (табл. 4).

С целью мониторинга степени травматичности хирургического вмешательства, а также для оценки противовоспалительного эффекта НПВП, пациентам обеих групп проведен анализ динамики изменений провоспалительного маркера СРБ. Перед операциями у 6 больных в группе Н и у 9 в группе К отмечался повышенный уровень СРБ (10—50 мг/л), что можно объяснить тесной связью воспаления и злокачественности. После оперативных вмешательств повышение СРБ отмечалось в обеих группах, нарастало к 3-м суткам, в среднем составляло $110,25 \pm 34,83$ мг/л в группе Н и $100,2 \pm 30,36$ мг/л в группе К, но имело тенденцию к снижению уже на 4-е послеоперационные сутки, что является хорошим прогностическим признаком в течение послеоперационного периода (табл. 5) [11, 12].

На протяжении всех этапов исследования в группах сравнения лабораторные показатели свертывающей системы крови оставались в пределах референсных значений, а данные биохимических исследований соответствовали исходной патологии, характеру

и объему перенесенного оперативного вмешательства. Средний послеоперационный койко-день в исследуемых группах составил 9 сут, что сопоставимо с гладким течением послеоперационного периода (см. табл. 1).

Послеоперационные осложнения оценивались согласно классификации Клавьена—Диндо (The Clavien—Dindo Classification of Surgical Complications, 2009) (табл. 6).

По результатам сравнительного анализа на момент выписки больных из стационара отмечено, что осложнения I степени наблюдались у 1 (5%) больного группы Н и включали транзитное повышение панкреатической амилазы после гастрэктомии с расширенной лимфодиссекцией, разрешившееся на 5-е сутки послеоперационного периода на фоне планово проводимой антисекреторной терапии и введения аналогов соматостатина.

Осложнения II степени, потребовавшие коррекции планово проводимой послеоперационной медикаментозной терапии, имели место у 3 (15%) больных в группе Н: дефицит факторов свертывания у пациента после правосторонней гемигепатэктомии с пострезекционной печеночной недостаточностью сте-

Таблица 4. Средний показатель уровня креатинина крови, $M \pm SD$
Table 4. Mean blood creatinine level, $M \pm SD$

| Этапы | Время | Группа Н (n=20) | Группа К (n=20) | Уровень значимости, p |
|-------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| 1 | Исход | 76,9±12,89 | 84±18,4 | 0,1738 |
| 2 | 2-е п/о сутки | 80,7±15,24 | 81,9±20,23 | 0,8333 |
| 3 | 3-и п/о сутки | 73,8±11,7 | 77,85±15,4 | 0,3550 |
| 4 | 4-е п/о сутки | 70,75±9,6 | 75,15±12,5 | 0,2197 |

Таблица 5. Средний показатель СРБ
Table 5. Average CRP value

| Этапы | Время | Группа Н (n=20) | Группа К (n=20) | Уровень значимости, p |
|-------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| 1 | Исход | 7,5 (3,0—9,5) | 6 (3,0—13,5) | 0,7854 |
| 2 | 2-е п/о сутки | 74,5 (57,5—151) | 80,25±33,77 | 0,6550 |
| 3 | 3-и п/о сутки | 110,25±34,83 | 100,2±30,36 | 0,3369 |
| 4 | 4-е п/о сутки | 83,45±38,77 | 93,75±34,09 | 0,3779 |

Таблица 6. Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения в исследуемых группах больных (Клавьен—Диндо, 2004)

Table 6. Comparative analysis of immediate treatment results in the studied groups of patients (Clavien—Dindo, 2004)

| Степень осложнений по Клавьену—Диндо | Группа Н, n=20 (%) | Группа К, n=20 (%) | Уровень значимости, p |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| I | 1 (5) | 0 | 0,5000 |
| II | 3 (15) | 2 (10) | 1,0000 |
| IIIa | 1 (5) | 2 (10) | 1,0000 |
| IV | 0 | 0 | — |
| V | 0 | 0 | — |
| Всего | 6 | 5 | 0,7266 |

пени тяжести В по ISGLG (International Study Group of Liver Surgery), что потребовало трансфузии свежезамороженной плазмы; левосторонняя нижнедолевая пневмония у пациента после гастрэктомии, комбинированной с краевой резекцией поджелудочной железы и резекцией нижней трети пищевода с тораколапаротомным доступом по Осава—Гэрлоку (смена антибактериальной терапии); нозокомиальная пневмония у пациента с анатомической резекцией VII сегмента печени, комбинированная с резекцией правого купола диафрагмы (смена антибактериальной терапии).

В группе К осложнение II степени отмечено у 2 (10%) больных: развитие внутрибольничной нозокомиальной правосторонней нижнедолевой пневмонии после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (разрешение на фоне смены антибактериальной терапии) и после гастрэктомии с лимфаденоэктомией D2.

Осложнения IIIa степени, потребовавшие выполнения минимально инвазивных вмешательств под местной анестезией зарегистрированы у 3 пациентов: одного пациента в группе Н (дренирование жидкостного коллектора в подпеченочном пространстве после гастропанкреатодуоденальной резекции) у 2 (10%) пациентов в группе К: острая задержка мочи у больного после удаления опухоли забрюшинного пространства (пункционная цистостомия) и дренирование парапанкреатического коллектора после гастропанкреатодуоденальной резекции.

Осложнения IIIb, IV и V степени по Клавьюну—Диндо не отмечены ни в одной из групп пациентов. При сравнении степени осложнений в двух исследуемых группах статистически значимых различий не зарегистрировано ($p > 0,05$).

За время исследования ни в одном случае не было зафиксировано осложнений, связанных с применением НПВП, таких как повышенный темп отделяемого геморрагического характера по дренажам, несостоятельность анастомозов и ЖКК.

Обсуждение

Преимущество использования мультимодального подхода к обезболиванию у абдоминальных больных основано на концепции применения методов региональной анальгезии и одновременного назначения нескольких препаратов различных фармакологических групп или их фиксированных комбинаций. Данный подход обеспечивает возможность уменьшения доз вводимых анальгетиков, достижения максимального опиоидсберегающего эффекта и позволяет нивелировать нежелательные явления за счет аддитивных или синергических эффектов препаратов входящих в схему анальгезии [14, 15].

Неадекватно контролируемая послеоперационная боль после обширных абдоминальных вмешательств

должна быть приоритетом исследований, поскольку она влияет на краткосрочные и долгосрочные результаты, ориентированные на пациента, такие как показатели качества жизни, восстановления функций и выживаемость без инвалидности [10, 16, 17].

Методика послеоперационного обезбоживания сама по себе может оказывать негативное влияние не только на ранний послеоперационный период, но и на отдаленные результаты хирургического лечения. В частности, широкое использование опиоидов у онкологических пациентов может повышать риск метастазирования, вероятно, за счет потенцируемой ими иммуносупрессии, в результате трансактивации рецепторов фактора роста эндотелия сосудов и повышенной экспрессии опиоидных рецепторов [18]. Так, в экспериментальных исследованиях выявлено, что повышенные концентрации катехоламинов и воспаление травмированных тканей во время операции способствуют распространению циркулирующих злокачественных клеток в отдаленные органы, а также росту дремлющих опухолевых клеток и микрометастазов (известных как минимальная остаточная болезнь). В связи с этим было высказано предположение, что адекватное лечение послеоперационной боли имеет решающее значение для долгосрочной выживаемости пациентов, имеющих онкологический диагноз [19—23].

При операциях на брюшной полости применение продленной эпидуральной анальгезии является «золотым стандартом», а в отделениях реанимации и интенсивной терапии стало рутинной методикой, в связи с возможностью введения препаратов с помощью инфузоматов, доступностью мониторинга витальных функций и квалификации персонала. В условиях же хирургических отделений этот метод применяется значительно реже, что часто сопряжено с трудностями контроля за гемодинамическими параметрами пациента [24—26].

С точки зрения патофизиологии острой послеоперационной боли, наибольший интерес представляют неселективные НПВП, которые являются самыми широко применяемыми препаратами в условиях хирургических отделений и представляют собой привлекательную альтернативу опиоидам. За счет влияния на различные патогенетические звенья послеоперационного болевого синдрома, прежде всего на ноцицептивный, они обеспечивают эффективную анальгезию, избегая при этом нежелательных явлений, таких как чрезмерная седация, угнетение дыхания и послеоперационные тошнота и рвота [27].

Именно НПВП являются ключевым опиоидсберегающим компонентом мультимодальной анальгезии, но тем не менее до сих пор ведутся споры о том, связаны ли НПВП с повышенными рисками послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность кишечных анастомозов, острое повреждение почек и ЖКК [28].

В двух схожих наблюдательных исследованиях оценивались послеоперационные осложнения, у пациентов применявших НПВП. В первое исследование были включены 1503, а во второе 9264 пациентов, перенесших резекцию различных органов желудочно-кишечного тракта и получавших НПВП коротким трехдневным курсом. Целью исследований являлась оценка частоты нежелательных явлений, определяемая по классификации Клавьяна—Диндо, выявление несостоятельности анастомозов и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная смерть, ишемический или геморрагический инсульты, тромбозы периферических артерий и вен). Так авторы обоих исследований пришли к аналогичным выводам, что применение НПВП коротким курсом в раннем послеоперационном периоде не было связано с серьезными осложнениями, такими как острое повреждение почек, несостоятельность анастомозов, послеоперационное кровотечение и сердечно-сосудистые события [29, 30].

Нельзя не упомянуть два систематических обзора и метаанализа НПВП для улучшения восстановления ЖКТ после колоректальной хирургии, в которые вошли 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1555 пациентов. На основании полученных данных авторы пришли к выводам, что НПВП значительно ускоряют восстановление моторики кишечника после плановой колоректальной операции, обладают опиоидсберегающим эффектом и значительно снижают показатели системного воспаления [31, 32].

Внутривенный НПВП диклофенак играет общепризнанную роль в лечении послеоперационной боли умеренной и высокой интенсивности и используется в Европе уже несколько 10-летий [33—36]. Механизм действия диклофенака заключается в ингибировании изофермента циклооксигеназы 1 и 2, посредством снижения выработки простагландинов как на периферии, так и в центральной нервной системе [37].

Орфенадрин — миорелаксант центрального действия, обладающий многокомпонентным механизмом действия. По химической структуре и механизмам действия он схож с антигистаминным препаратом дифенгидрамин [38], ненаркотическим анальгетиком нефопамом [39] и местным анестетиком лидокаином [40]. Кроме того, известно, что орфенадрин блокирует NMDA-рецепторы [40], а также взаимодействует с системой обратного захвата норадреналина и ингибирует натриевые каналы, нарушая проведение нервных импульсов, что, по видимому, обуславливает его влияние на центральные механизмы боли, а за счет воздействия на H₁-гистаминовые и мускариновые рецепторы, оказывает слабый седативный эффект. Благодаря своему анальгетическому эффекту, орфенадрин нашел широкое применение и в лечении нейропатического типа боли [41—43]. В настоящее время в России зарегистрирована комбина-

ция орфенадрин в дозе 30 мг и диклофенака по 75 мг в виде раствора для внутривенной инфузии, под коммерческим названием Неодолпасе.

Существуют многочисленные исследования по применению Неодолпасе в кардиоторакальной хирургии и у послеоперационных больных ортопедического и травматологического профилей [44—49]. В то же время его эффективность для послеоперационного обезболивания у пациентов после различных абдоминальных вмешательств практически не изучена.

Нам удалось найти единичные публикации о применении Неодолпасе в абдоминальной хирургии.

С января 2022 по август 2023 г. в Российской Федерации проведен ряд наблюдательных исследований под общим названием NEODOLEX-S, основной задачей которых являлась оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации орфенадрин и диклофенака (Неодолпасе) у пациентов после различных хирургических вмешательств. В исследовании приняли участие 7 ведущих клиник РФ и 326 пациентов после кардиохирургических, торакальных и абдоминальных операций, а также травматологического и ортопедического профилей. По результатам анализа всех исследований, авторы пришли к выводам, что данный препарат может эффективно и безопасно использоваться в мультимодальных схемах анальгезии и рекомендован ко включению в схемы послеоперационного обезболивания при создании и пересмотре клинических рекомендаций [50].

В простом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, вошедшем в NEODOLEX-S, приняли участие 48 пациентов, после эндовидеоскопической гемиколэктомии по поводу рака толстой кишки. Авторы сравнивали обезболивающий, опиоидсберегающий эффекты, а также профиль безопасности применения препаратов Неодолпасе и декскетопрофен в раннем послеоперационном периоде и пришли к выводам, что при дополнительном обезболивании необходимость в три-меперидине и парацетамоле была в среднем в 2 раза меньше у пациентов группы Неодолпасе. Таких осложнений, как несостоятельность анастомозов и ЖКК отмечено не было [51].

Так, еще в одно рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование были включены 65 пациентов, которым планировалась лапароскопическая холецистэктомия. Инфузию Неодолпасе (группа N, n=32 пациента) или физиологического раствора (NaCl 0,9%) (группа С, n=33 пациента) начинали превентивно за 2 ч до операции, с интервалом в 12 ч. Все больные получали сбалансированную общую анестезию и внутривенную инфузию парацетамола до 4 г в сутки. В качестве дополнительного анальгетика в режиме «по требованию» применялся трамадол в дозе 100 мг в/м. Авторы не обнаружили различий в демографических показателях, послеоперационной кровопотере и длительности госпитали-

зации. В группе Неодолпассе по сравнению с контрольной на всех этапах исследования были отмечены более низкие показатели ВАШ ($p < 0,05$). Применение фиксированной комбинации статистически значимо реже сопровождалось развитием тошноты и/или рвоты; меньшему количеству больных потребовалась дополнительная анальгезия трамадолом [52].

Наше исследование, проведенное в период ранней активизации больных после различных открытых абдоминальных вмешательств, продемонстрировало выраженный анальгетический эффект НПВП. Так, при исходно высоких показателях ВАШ (41—70 мм), где 80% больных обеих групп испытывали боль умеренной интенсивности, на фоне проведенной обезболивающей терапии Неодолпассе или кетопрофеном, отмечено значительное снижение степени выраженности болевого синдрома. К концу исследования в группах сравнения все 100% больных ощущали слабую боль, не требующую дополнительной анальгезии опиоидами. Однако в группе Неодолпассе средние показатели по ВАШ имели более низкие значения, чем в группе кетопрофена, данная тенденция сохранялась на всех этапах исследования и имела достоверные различия.

Кроме того, при оценке нежелательных явлений схема с применением Неодолпассе показала лучший профиль безопасности. Эпизоды тошноты, рвоты и сонливости встречались достоверно ниже, чем в группе кетопрофена, что вероятно связано с меньшей потребностью в опиоидном анальгетике трамадоле.

При анализе динамики изменений уровня провоспалительного маркера СРБ у 100% пациентов групп сравнения данный показатель был повышен и к концу 3-х суток имел максимальные цифры ($110,25 \pm 34,83$ в группе Н и $100,2 \pm 30,36$ в группе К). Однако, начиная с 4-х послеоперационных суток, отмечена тенденция к снижению его уровня, что может свидетельствовать о благоприятном прогнозе исхода лечения.

Данную гипотезу подтверждают и проанализированные послеоперационные осложнения по Клавьену—Диндо. Осложнения I, II или IIIa степеней отмечены у 30% пациентов в группе Н и 25% в группе К, где в основном преобладали назокомиальные пневмонии, требующие смены антибактериальной терапии. Осложнения IIIb, IV и V степени по Клавьену—Диндо не отмечены ни в одной из групп пациентов.

Таким образом, использование фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин в сочетании с продленной эпидуральной анальгезией ропивакаином позволило достичь более адекватного обезболивания с использованием опиоидов в меньших дозировках по сравнению с мультимодальной схемой, в которой применяли кетопрофен и ропивакаин.

В группе Н трамадола потребовалось в 2 раза меньше, чем в группе сравнения, что являлось достоверным на всех этапах исследования. Анализ динамики маркеров повреждения почек не выявил зна-

чимых отклонений на всех этапах исследования, лишь в группе кетопрофена, у 2 пациентов отмечалось повышение уровня креатинина крови, нормализовавшееся к концу исследования. При изучении послеоперационных осложнений по шкале Клавьена—Диндо все описанные события не имели прямой связи с использованием НПВП. Побочных эффектов, таких как несостоятельность анастомозов, ЖКК или иных геморрагических проявлений, зафиксировано не было.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов онкологического профиля после расширенно-комбинированных хирургических вмешательств с использованием лапаротомного доступа, применение коротких курсов НПВП обладало хорошим профилем безопасности, подтвержденным оценкой послеоперационных осложнений по классификации Клавьена—Диндо и динамикой клинико-лабораторных показателей (уровень креатинина крови и СРБ). Включение фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин (Неодолпассе) в схемы мультимодальной анальгезии приводило к наиболее выраженным анальгетическому и опиоидсберегающему эффектам и сопровождалось наименьшей частотой нежелательных явлений по сравнению с группой, в состав которой входил НПВП кетопрофен.

В рамках одного исследования не представляется возможным изложить все аспекты послеоперационной анальгезии у пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости. При выборе того или иного метода обезболивания необходимо ориентироваться на его патогенетическую направленность и способностью не только снижать интенсивность боли, но и оказывать положительное влияние на исход перенесенного хирургического вмешательства. С этих позиций нам представляется оптимальным использование продленной эпидуральной анальгезии в сочетании с НПВП короткими курсами у пациентов, с отсутствием противопоказаний к их применению.

Вместе с тем полученные данные о высокой эффективности и хорошей безопасности препарата Неодолпассе у пациентов онкохирургического профиля свидетельствуют о необходимости продолжения доказательных исследований в этом направлении.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Семенков А.В.
Сбор и обработка материала — Тульских Д.А., Хитров Н.В., Скугарев А.Л., Яворовская Д.А.
Написание текста — Семенков А.В.
Редактирование — Семенков А.В.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moonesinghe SR, Harris S, Mythen MG, Rowan KM, Haddad FS, Emberton M, Grocott MP. Survival after postoperative morbidity: a longitudinal observational cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(6):977-84. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu224>
- Yuan P, Wu Z, Li Z, Bu Z, Wu A, Wu X, Zhang L, Shi J, Ji J. Impact of postoperative major complications on long-term survival after radical resection of gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19:833. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6024-3>
- Likar R, Jaksch W, Aigmüller T, Brunner M, Cohnert T, Dieber J, Eisner W, Geyrhofer S, Grögl G, Herbst F, Hetterle R, Javorsky F, Kress HG, Kwasny O, Madersbacher S, Mächler H, Mittermair R, Osterbrink J, Stöckl B, Sulzbacher M, Taxer B, Todoroff B, Tuchmann A, Wicker A, Sandner-Kiesling A. Interdisciplinary position paper «Perioperative pain management». *Schmerz*. 2017;31:463-482. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0217-y>
- White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010;112(1):220-5. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c6316e>
- Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20:1575-1583. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2720-9>
- Bayraktar UD, Chen E, Bayraktar S, Sands LR, Marchetti F, Montero AJ, Rocha-Lima CMS. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer*. 2011;117:2364-2370. <https://doi.org/10.1002/encr.25720>
- Sasse P, Bergmann A, Afonso W, Ladas EJ, Ferman S. Malnutrition at diagnosis and throughout therapy in pediatric patients with solid tumors: A single-institution study in a developing country. *Pediatr. Blood Cancer*. 2021;68:e29317. <https://doi.org/10.1002/pbc.29317>
- Thiels CA, Anderson SS, Ubl DS, Hanson KT, Bergquist WJ, Gray RJ, Gazelka HM, Cima RR, Habermann EB. Wide Variation and Overprescription of Opioids After Elective Surgery. *Annals of Surgery*. 2017;266(4):564-573. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002365>
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2018;46(9):e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2014;28(2):191-201. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.03.005>
- Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):339-46. <https://doi.org/10.1002/bjs.9354>
- Yeung DE, Peterknecht E, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torrance AW. C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2021;36(6):1147-1162. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03854-5>
- Dahl JL, Gordon D, Ward S, Skemp M, Wochos S, Schurr M. Institutionalizing pain management: The Post-Operative Pain Management Quality Improvement Project. *The Journal of Pain*. 2003;4(7):361-371. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00640-0](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00640-0)
- Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*. 2003;63(9):855-867. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363090-00002>
- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2009;22(5):588-93. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328330373a>
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of Surgery*. 2009;250(2):187-96. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Medicine*. 2010;11(12):1859-71. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00983.x>
- Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*. 2008;109:180-187. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f5b73>
- Huang Z, Lu W, Yu N, Yang G, Xu H, Liu H. Systemic inflammatory response predicts poor prognoses in Barcelona Clinic Liver Cancer stage B/C hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization: A prospective study. *Translational Cancer Research*. 2019;8:2552-2563. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.10.18>
- Saad MR, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Lee JS, Shehta A. Impact of Acute Inflammation on the Survival Outcomes of Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Digestive Surgery*. 2021;38:343-351. <https://doi.org/10.1159/000520063>
- Hausmann S, Kong B, Michalski C, Erkan M, Friess H. The role of inflammation in pancreatic cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;816:129-51. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_6
- Han HS, Cho JY, Yoon YS, Ahn KS, Kim H. Preoperative inflammation is a prognostic factor for gallbladder carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2011;98:111-116. <https://doi.org/10.1002/bjs.7265>
- Akita M, Ajiki T, Matsumoto T, Shinozaki K, Goto T, Asari S, Toyama H, Kido M, Fukumoto T, Ku Y. Preoperative cholangitis affects survival outcome in patients with extrahepatic bile duct cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21:983-989. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3388-z>
- Cho JY, Han HS, Yoon YS, Hwang DW, Jung K, Kim JH, Kwon Y, Kim H. Preoperative cholangitis and metastatic lymph node have a negative impact on survival after resection of extrahepatic bile duct cancer. *World Journal of Surgery*. 2012;36:1842-1847. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1594-0>
- Hughes MJ, Ventham NT, McNally S, Harrison E, Wigmore S. Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surgery*. 2014;149(12):1224-30. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.210>
- Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Annals of Surgery*. 2001;234(4):560-9; discussion 569-71. <https://doi.org/10.1097/0000658-200110000-00015>
- Chapman SJ, Glasbey J, Kelly M, Khatri C, Nepogodiev D, Fitzgerald JE, Bhangu A, Harrison E, Adams R. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101:1413-1423. <https://doi.org/10.1002/bjs.9614>

28. EuroSurg Collaborative. Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2020;107(2):e161-e169. <https://doi.org/10.1002/bjs.11326>
29. STARSurg Collaborative. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(11):1413-23. <https://doi.org/10.1002/bjs.9614>
30. STARSurg Collaborative. Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Major Gastrointestinal Surgery: A Prospective, Multi-center Cohort Study. *World Journal of Surgery*. 2017;41(1):47-55. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3727-3>
31. Chapman SJ, Garner JJ, Drake TM, Aldaffaa M, Jayne DG. Systematic Review and Meta-analysis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs to Improve GI Recovery After Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019;62(2):248-256. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001281>
32. Milne TGE, Jaung R, O'Grady G, Bissett IP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the time to recovery of gut function after elective colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2018;20(8):O190-O198. <https://doi.org/10.1111/codi.14268>
33. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database and Systematic Reviews*. 2018;8(8):CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>
34. Gan TJ, Daniels SE, Singla N, Hamilton DA, Carr DB. A novel injectable formulation of diclofenac compared with intravenous ketorolac or placebo for acute moderate-to-severe pain after abdominal or pelvic surgery: a multicenter, double-blind, randomized, multiple-dose study. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;115(5):1212-20. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182691bf9>
35. Еременко А.А., Сорокина Л.С. Обезболивание взрослых пациентов в раннем периоде после кардиохирургических операций. *Российский журнал боли*. 2018;55(1):21-27. Eremenko AA, Sorokina LS. Anesthesia of adult patients in the early period after cardiac surgery. *Russian Journal of Pain*. 2018;55(1):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.01.004>
36. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8):859-877. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>
37. Ma CH, Tworek KB, Kung JY, Kilcommons S, Wheeler K, Parker A, Senaratne J, Macintyre E, Sligl W, Karvellas CJ, Zampieri FG, Kutsogiannis DJ, Basmaji J, Lewis K, Chaudhuri D, Sharif S, Rewa OG, Rochweg B, Bagshaw SM, Lau VI. Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatories for Analgesia in Postoperative Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Critical Care Explorations*. 2023;5(7):e0938. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000938>
38. Abd-Elsalam S, El-Kalla F, Ali LA, Mosaad S, Alkhalawany W, El-Emary B, Badawi R, Elzeftawy A, Hanafy A, Elfert A. Pilot study of orphenadrine as a novel treatment for muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterology Journal*. 2018;6(3):422-427. <https://doi.org/10.1177/2050640617731261>
39. Fernández-Sánchez MT, Díaz-Trelles R, Groppetti A, Manfredi B, Brini AT, Biella G, Sotgiu ML, Novelli A. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids*. 2002;23(1-3):31-6. <https://doi.org/10.1007/s00726-001-0106-6>
40. Chen YW, Tzeng JI, Chen YC, Hung CH, Wang JJ. Intrathecal orphenadrine elicits spinal block in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 2014;742:125-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.08.035>
Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, Retz W, Kamolz S, Thome J, Riederer P. Orphenadrine is an uncompetitive n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *Journal of Neural Transmission. General section*. 1995;102(3):237-46. <https://doi.org/10.1007/bf01281158>
41. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and Pharmacological Review of the Efficacy of Orphenadrine and Its Combination with Paracetamol in Painful Conditions. *Journal of International Medical Research*. 1991;19(2):71-87. <https://doi.org/10.1177/030006059101900201>
42. Schaffler K, Reitmeir P, Gschanes A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: a placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs in R&D*. 2005;6(4):189-199. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
43. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Krankheiten und Funktionsstörungen [Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders]. *Acta Medica Austriaca*. 1998;25(3):86-90. German.
44. Zeiner S, Haider T, Zotti O, Thüringer K, Höbart P, Kimberger O, Knolle E. Intravenous diclofenac and orphenadrine for the treatment of postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(3-4):67-74. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02131-x>
45. Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Кошек Е.А., Еременко А.А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):61-67. Sorokina LS, Ryabova DV, Koshek EA, Eremenko AA. Efficacy and safety of using a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;122(2):61-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>
46. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Урбанов А.В. Анальгетический и опиоидсберегающий эффекты фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):109-115. Eremenko AA, Sorokina LS, Ryabova DV, Urbanov AV. Analgesic and opioid-sparing effects of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;122(10):109-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109>
47. Яворовский А.Г., Ногтев П.В., Овечкин А.М., Багдасаров П.С., Полухин Н.В., Сергеев О.С., Алиев В.А., Золотова Е.Н., Яворовская Д.А. Послеоперационное обезболивание в торакальной хирургии с использованием фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;4:81-87. Yavorovskiy AG, Nogtev PV, Ovechkin AM, Bagdasarov PS, Polukhin NV, Sergeev OS, Aliev VA, Zolotova EN, Yavorovskaya DA. Postoperative analgesia with a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in thoracic surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;4:81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202304181>
48. Гукалов А.А., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И. Применение фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина для послеоперационного обезболивания у ортопедических больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;4:49-54. Gukalov AA, Klypa TV, Mandel' IA, Minets AI. The use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine for postoperative pain relief in orthopedic patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;4:49-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202304149>
49. Кузьмина М.В., Шлык И.В., Панафидина В.А., Кожевин А.А., Полушин Ю.С., Кривов В.О. Применение комбинации диклофенака и орфенадрина для анальгезии при эндопротезировании коленного сустава. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(5):48-53. Kuzmina MV, Shlyk IV, Panafidina VA, Kozhevina AA, Polushin YuS, Krivov VO. The use of a combination of diclofenac and orphenadrine

- for analgesia in knee replacement. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(5):48-53. (In Russ.).
50. Еременко А.А., Полушин Ю.С., Клыпа Т.В., Яворовский А.Г., Карелов А.Е., Сорокина Л.С., Бабаянц А.В., Игнатенко О.В., Сергеев О.С. Резолюция совета экспертов по оценке эффективности и безопасности «Неодолпассе» у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Обобщение наблюдательных исследований, проведенных в Российской Федерации. *Российский журнал боли*. 2023;21(4):65-68.
Eremenko AA, Polushin YuS, Klypa TV, Yavorovskiy AG, Karelov AE, Sorokina LS, Babayants AV, Ignatenko OV, Sergeev OS. Expert Council Resolution on efficacy and safety of Neodolpasse in early postoperative period: summary of observational studies in the Russian Federation. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(4):65-68. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/pain20232104165>
51. Карелов А.Е., Хмара В.М., Орозалиев И.Э., Келларев М.К., Петросян Т.Г., Карелов Д.А., Заболотский Д.В. Сравнительная оценка анальгетической эффективности фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при абдоминальных и вертебральных операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;5:52.
Karelov AE, Khmara VM, Orozaliev IE, Kellarev MV, Petrosyan TG, Karelov DA, Zabolotskii DV. Comparative assessment of analgesic efficacy of diclofenac and orfenadrine combination in abdominal and vertebral surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;5:52-57. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305152>
52. Nicolau AE, Merlan V, Grecu I, Nicolau M, Micu B. Analgezia multimodal in colecistectomia laparoscopică elective. Studiu prospectiv randomizat dublu-orb [Multimodal analgesia in elective laparoscopic cholecystectomy. A double-blind randomized controlled trial]. *Chirurgia*. 2008;103(5):547.
53. Grecu I, Muresan A, Nicolau M, Grintescu I. Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty: A-917. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006;23:236-237.
<https://doi.org/10.1097/00003643-200606001-00851>
54. D'Silva M, Han HS, Yoon YS. Role of cholangitis in predicting survival in patients with carcinoma of the ampulla of vater. *Surgical Oncology*. 2020;35:34-38.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.08.003>

Поступила 20.06.2024

Received 20.06.2024

Принята к печати 24.07.2024

Accepted 24.07.2024