Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 109–115
https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 109–115
https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109

Анальгетический и опиоидсберегающий эффекты фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина 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 орфенадрина и диклофенака (препарат Неодолпассе) на фоне контролируемой пациентом аналгезии (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 аналгезии 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 больного 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 аналгезия, 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 орфенадрина в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):109–115. https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109

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

© A.A. EREMENKO, L.S. SOROKINA, D.V. RYABOVA, A.V. URBANOV

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 psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):109–115. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2022122101109

Предупреждение и лечение послеоперационной боли являются актуальными задачами современной медицины. Острый послеоперационный болевой синдром сопровождает 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 обезболивание 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 обезболивания без использования сильных опиоидных анальгетиков, необходимо стремиться к применению терапевтических подходов с максимальным опиоидсберегающим 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 обезболивании у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства [6—15].

Цель исследования — оценка эффективности мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания 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 невключения: 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; периоперационные поражения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, постгипоксическая 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±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 севофлюран 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, мочевина 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 протоновой 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*±*SD*	56,5±13,55	54,75±13,72	0,616
Средний рост, см, *M*±*SD*	174,14±8,27	175,85±8,37	0,597
Масса тела, кг, *M*±*SD*	84±15,42	86,6±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*±*SD*	5,39±1,88	4,55±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*±*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*±*SD*)**

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

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

Table 5. **Average morphine consumption by the KPA method per patient for the 1st day, mg, *M*±*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 обезболивающем эффекте 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 последействие 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

статочно эффективным. Поскольку боль при операциях со стернотомией и дренированными плевральными полостями приводит к ограничению экскурсии грудной клетки, обезболивающий эффект препарата Неодолпассе 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 Неодолпассе 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 образом, 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 Неодолпассе вызывало наиболее выраженные анальгетический и опиоид-сберегающий эффекты. Начало инфузии Неодолпассе 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 Неодолпассе. Учитывая вышесказанное, мы считаем оправданным использование препарата Неодолпассе 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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. *Drugs R&D*. 2005;6(4):189-199. https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001
7. Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Кошек Е.В., Еременко А.А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной аналгезии у кардиохирургических больных. *Журнал неврологии и психиатрия 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
8. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, et al. Opiate sparing effect of fixed combination of diclophenac 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
9. Borsodi M, Nagy E, Darvas K. Diclofenac/orphenadrine as a combined analgetic in post-operative relief of pain. *Orv Hetil*. 2008;149(39):1847-1852. https://doi.org/10.1556/OH.2008.28419
10. Vymazal T, Beroušek J. Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula — prospektivní kohortové sledován. *Klin Farmakol Farm*. 2017;31(1):3-6. https://doi.org/10.36290/far.2017.009
11. Амелин А.В., Балязин В.А., Давыдов О.С. и др. Российское Мультицентровое 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/pain20222001133
12. Malec J, Nedelova I, Lopourova M. Diclofenac 75 mg and 30 mg orfenadrine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam inpostoperative analgesia after artroscopy. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2004;71(2):80-83.
13. Machado G, Ferreria PH, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatori drugs for spinal pain: a systematic rewiew and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1289-1278. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210597
14. 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, Ingvardsen 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

17. Медведева Л.А., Загорулько 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