

## Резолюция экспертного совета по промежуточным результатам наблюдательного исследования «Оценка эффективности и безопасности Неодолпасе у пациентов в раннем послеоперационном периоде»

СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА: А.А. ЕРЕМЕНКО<sup>1</sup>, Ю.С. ПОЛУШИН<sup>2</sup>, Т.В. КЛЫПА<sup>3</sup>, А.Г. ЯВОРОВСКИЙ<sup>4</sup>, А.В. БАБАЯНЦ<sup>5</sup>, А.Е. БАУТИН<sup>6</sup>, Л.С. СОРОКИНА<sup>1</sup>, О.С. СЕРГЕЕВ<sup>7</sup>, М.В. КУЗЬМИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>Белгородский Государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Резолюция экспертного совета по промежуточным результатам наблюдательного исследования «Оценка эффективности и безопасности Неодолпасе у пациентов в раннем послеоперационном периоде». *Российский журнал боли.* 2023;21(1):85–87. <https://doi.org/10.17116/pain20232101185>

## Expert council resolution on the intermediate results of observational study «Efficacy and safety of Neodolpasse in early postoperative period»

A.A. EREMENKO<sup>1</sup>, YU.S. POLUSHIN<sup>2</sup>, T.V. KLYPA<sup>3</sup>, A.G. YAVOROVSKIY<sup>4</sup>, A.V. BABAYANTS<sup>5</sup>, A.E. BAUTIN<sup>6</sup>, L.S. SOROKINA<sup>1</sup>, O.S. SERGEEV<sup>7</sup>, M.V. KUZMINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Yudin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

### TO CITE THIS ARTICLE:

Expert council resolution on the intermediate results of observational study «Efficacy and safety of Neodolpasse in early postoperative period». *Russian journal of pain.* 2023;21(1):85–87. <https://doi.org/10.17116/pain20232101185>

Несмотря на существенный прогресс в борьбе с болевым синдромом, наличие различных методик обезбоживания и большого количества анальгетических препаратов, предупреждение и лечение послеоперационной боли является одной из актуальных задач современной медицины. Послеоперационная боль возникает почти после каждой операции независимо от травматичности и продолжительности хирургического вмешательства. При этом примерно в  $1/2$  случаев пациентов беспокоит боль средней и высокой интенсивности [1, 2]. Острая послеоперационная боль остается серьезной проблемой и в отделениях интенсивной терапии, часто недооценивается, несмотря на наличие большого количества обезбоживающих препаратов и различных методик обезбоживания. У пациентов, находящихся на ИВЛ, степень боли оценивают в лучшем слу-

чае в 40% [3, 4]. Выраженный послеоперационный болевой синдром является причиной ряда серьезных патофизиологических эффектов, влияющих на исход вмешательства, задерживающих послеоперационное восстановление, удлиняющих период реабилитации и увеличивающих стоимость лечения [5, 6]. Умеренная и интенсивная боль независимо от локализации может оказывать влияние практически на все органы и системы, увеличивая риск развития осложнений и летальности в послеоперационном периоде. При обширном повреждении тканей высокая вероятность патофизиологических изменений в центральной нервной системе, что может привести к развитию хронического послеоперационного болевого синдрома. Это огромная медико-социальная проблема, поэтому одной из основных задач современной медицины является эффективная про-

филактика хронизации острого послеоперационного болевого синдрома [7].

Послеоперационное обезболивание улучшает исход оперативного вмешательства и снижает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также укорачивает период реабилитации. При правильном контроле и грамотном купировании средняя продолжительность его составляет до 1 нед и не препятствует послеоперационному восстановлению пациента. Однако у 10% больных острая послеоперационная боль сохраняется сверх обычного периода заживления поврежденных тканей и переходит в состояние болевого синдрома с нейропатическими компонентами [8, 9]. Наличие нейропатического компонента острой послеоперационной боли и высокий риск хронизации характерны для операций высокой травматичности, поэтому к схемам послеоперационного обезболивания предъявляются повышенные требования [9].

В настоящее время принята концепция мультимодальной анальгезии, задачей которой является применение комбинации различных неопиоидных анальгетиков с целью улучшения качества обезболивания, снижения доз сильных опиоидов (обеспечение его опиоидсберегающего эффекта) и ограничение нежелательных эффектов всех компонентов анальгезии [10, 11]. Для лечения послеоперационного болевого синдрома чаще всего применяют системную анальгезию различными препаратами и их комбинациями (опиоиды, седативно-гипнотические и нестероидные противовоспалительные средства), вводимую по назначению врача или контролируруемую пациентом (контролируемая пациентом анальгезия) [11].

В ряду анальгетических препаратов особого внимания заслуживает препарат Неодолпассе, включающий в себя фиксированную комбинацию диклофенака, входящего в группу НПВП (ЦОГ2) и миорелаксанта центрального действия орфенадрина.

НПВП привлекают клиницистов комбинацией анальгетического и противовоспалительного эффектов, которые направлены на патогенетические звенья послеоперационного болевого синдрома. Миорелаксанты центрального действия представляют большой интерес для включения их в схему мультимодального обезболивания, так как способствуют снятию патологического мышечного напряжения и потенцируют анальгетическое действие НПВП. Использование комбинации НПВП и миорелаксантов дает возможность быстрее достигнуть обезболивающего эффекта и уменьшить риски развития осложнений НПВП [12].

Орфенадрин является о-метилпроизводным дифенгидрамина, обладает антихолинергическим, антигистаминным свойствами и используется для устранения патологически повышенного тонуса скелетных мышц [13–15]. Орфенадрин зарекомендовал себя как эффективное средство лечения боли, сопровождающейся мышечными спазмами [16]. В ряде исследований было показано, что препарат обладает самостоятельным обезболивающим действием, которое реализуется не только за счет уменьшения мышечного спазма, но и опосредованно, влиянием на допаминергическую и гистаминергическую антиноцицептивные нейромедиаторные системы мозга [13–16].

В России орфенадрин зарегистрирован в качестве комбинированного с диклофенаком раствора для внутривенных инфузий под коммерческим названием Неодолпассе (диклофенак 75 мг и орфенадрин 30 мг). При такой комбинации обезболивающий и противовоспалительный эф-

фекты НПВС потенцируются антиноцицептивным и миорелаксирующим действием орфенадрина. Это позволяет достичь более выраженной и быстрой анальгезии и сократить сроки лечения пациентов с различными болевыми синдромами.

С января 2022 г. в Российской Федерации начато мультисетровое наблюдательное исследование NEODOLEX-S, в котором оцениваются анальгетический, опиоидсберегающий эффекты, а также безопасность применения фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для обезболивания в раннем послеоперационном периоде после различных хирургических вмешательств. Предварительные данные исследования получены на основании оценки анальгетической эффективности и безопасности применения Неодолпассе у 118 послеоперационных пациентов после кардиоторакальных и абдоминальных операций, в гинекологии, у больных ортопедического профиля (эндопротезирование тазобедренных суставов, артропластика коленных суставов), а также после урологических вмешательств. По общепринятому протоколу препарат вводили в виде внутривенной инфузии объемом 250 мл в течение 2 ч 1 или 2 раза в сутки с интервалами между инфузиями в 12 ч. Вторую инъекцию выполняли при ВАШ >40 мм не ранее, чем через 12 ч от первой.

На основании анализа данных продемонстрирован высокий анальгетический эффект фиксированной комбинации Неодолпассе в раннем послеоперационном периоде. У кардиохирургических пациентов уже к 1-му часу средний показатель снизился в среднем с 68,31 мм (умеренная боль) до 21,96 мм (слабая боль) по ВАШ ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем к 12-му часу у 14% больных отмечено нарастание интенсивности боли до 45–50 мм, что потребовало повторного введения препарата. В данном исследовании также показан значимый опиоидсберегающий эффект диклофенака и орфенадрина на фоне проводимой контролируемой пациентом анальгезии тримеперидином и морфином. В группе Неодолпассе потребность в тримеперидине была в 10,4 раза меньше ( $p = 0,00042$ ), а в морфине — в 2,3 раза меньше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группами монотерапии КПА тримеперидином и морфином [17, 18].

У больных после эндопротезирования тазобедренного сустава средний показатель интенсивности боли по ВАШ снизился в среднем с 53 до 23 мм ( $p < 0,001$ ). Повторное назначение фиксированной комбинации потребовалось 18% пациентов. У больных после артропластики коленного сустава на фоне двукратного введения препарата показатели средней степени боли не превышали 40 мм по ВАШ, что не требовало дополнительного обезболивания опиоидами.

В рамках принятых в исследовании критериев включения и исключения продемонстрирована безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака в раннем послеоперационном периоде. Нежелательных явлений, связанных с данным препаратом, отмечено не было. Повышение уровня креатинина крови и снижение СКФ к концу 1-х суток было отмечено у 3 кардиохирургических пациентов, однако данные показатели нормализовались уже на 2-е послеоперационные сутки.

Таким образом, на основании результатов, полученных в исследовании по оценке эффективности и безопасности фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака, участники Экспертного совета считают оправданным его использование в мультимодальных схемах лечения

послеоперационной боли у пациентов после различных хирургических вмешательств в раннем послеоперационном периоде. Решением экспертного совета была рекоменда-

ция о включении препарата Неодолпасе в схемы послеоперационной аналгезии при создании и пересмотре отечественных клинических рекомендаций.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fanelli G, Berti M, Baciarello M. Updating postoperative pain management: from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74:9:489-500. PMID: 18762755.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97:534-540. <https://orcid.org/10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E>
3. Dahl JL, Gordon D, Ward S, Skemp M, Wochos S, Schurr M. Institutionalizing pain management: The post-operative pain management quality improvement project. *J Pain.* 2003;4:361-371.
4. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89:409-423.
5. Stasiowska MK, Ng Su Cheen, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(10):570-575. <https://orcid.org/10.12968/hmed.2015.76.10.570>
6. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. The Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.* 2017;116(5):583-591. <https://orcid.org/10.1002/jso.24814>.
7. 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(36):120-125. <https://orcid.org/10.33029/2308-1198-2022-10-2-120-125>
8. Stasiowska MK, Ng Su Cheen, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(10):570-575. <https://orcid.org/10.12968/hmed.2015.76.10.570>
9. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. The Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.* 2017;116(5):583-591. <https://orcid.org/10.1002/jso.24814>
10. Debra Drew, Debra Gordon, Lauren Renner, Bonnie Morgan, Holly Swensen, Renee Manworren, 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://orcid.org/10.1016/j.pmn.2014.03.001>
11. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirly R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. 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>
12. Schaffler K, Reitmeir P, Gschanes A, et al. Comparison of the Analgesic Effects of a Fixed-Dose Combination of Orphenadrine and Diclofenac (Neodolpas) with its Single Active Ingredients Diclofenac and Orphenadrine. *Drugs RD.* 2005;6:189-199. <https://orcid.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
13. Ginzel KH. The blockade of reticular and spinal facilitation of motor function by orphenadrine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966;154:128-141. <https://orcid.org/10.5124/jkma.2004.47.9.827>.
14. Onuaguluchi G, Lewis JJ. Some aspects of the pharmacology of orphenadrine. *J Pharm Pharmacol.* 1963;15:329-336.
15. Smith CM. Relaxation of decerebrate rigidity by orphenadrine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964;116:75-76.
16. Smith CM. Relaxation of decerebrate rigidity by orphenadrine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964;116:75-76.
17. 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. *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова.* 2022;122:2:61-67. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220211>
18. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Рябова Д.В., Урбанов А.В. Эффективность фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова.* 2022;122:10:1-7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220211>

Поступила 09.01.2023

Received 09.01.2023

Принята к печати 16.01.2023

Accepted 16.01.2023