



Сравнительная оценка обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов

Л. С. СОРОКИНА^{1*}, О. В. ДЫМОВА¹, О. Н. ВАСИЛЬЕВА¹, Н. М. НЕМЧИНОВА¹, Е. А. КОШЕК¹, Е. А. ТОРОПЧИНА³, А. В. СЕМЕНКОВ², А. А. ЕРЕМЕНКО^{1,2}

¹ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ Российский университет медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 08.07.2025 г.; дата рецензирования 09.08.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Хирургический стресс-ответ у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, является основной причиной развития системного воспалительного ответа и требует поиска методов его коррекции, включая необходимость разработки оптимальных схем послеоперационной анальгезии.

Цель – провести сравнительную оценку обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов, оперированных с использованием искусственного кровообращения. В 1-ю группу (группа Н) вошли 30 пациентов, у которых применяли инфузию препарата Неодолпассе; 30 больным 2-й группы (группа П) назначали внутривенный парацетамол. В обеих группах использовали контролируемую пациентом анальгезию (КПА) морфином, интенсивность болевого синдрома оценивали по 100 мм визуально-аналоговой шкале ВАШ, определяли суточную потребность в опиоиде, пробы крови на содержание маркеров воспаления: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и СРБ брали до начала обезболивания и через 24 и 48 часов.

Результаты. При исходно высоких показателях ВАШ на всех этапах исследования продемонстрирован достоверно более выраженный анальгетический эффект в группе Н по сравнению с группой П. Потребность в дополнительных болюсных введениях морфина в группе Н была в 2,7 раза меньше, чем в группе П. Нежелательные явления, характерные для опиоидного анальгетика морфина, значимо чаще встречались в группе П. При анализе уровня цитокинов через 6 часов после операции отмечено повышение значений ИЛ-6 в 30 раз и более, а на II этапе лишь в группе Н наблюдалась тенденция к его снижению. Значительное возрастание СРБ отмечалось только к концу первых суток, в среднем составляло 93 [68–129,5] мг/л в группе Н и 110,3 [82,7–151,6] мг/л в группе П. К концу 2-х суток отмечено достоверное снижение данного показателя в группе фиксированной комбинации, в группе П уровень СРБ оставался повышенным. Значимого роста ИЛ-8 выявлено не было, показатели ФНО-α и ИЛ-1β не превышали верхнего референсного предела.

Заключение. Фиксированная комбинация НПВП диклофенака и центрального миорелаксанта орфенадрина имеет преимущества в сравнении с внутривенным парацетамолом, поскольку оказывает более выраженный анальгетический эффект и сопровождается потреблением меньших доз морфина, вводимого методом КПА, а также способствует снижению проявлений системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: послеоперационная боль у кардиохирургических пациентов, хирургический стресс-ответ, провоспалительные маркеры, послеоперационное обезболивание, парацетамол, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина

Для цитирования: Сорокина Л. С., Дымова О. В., Васильева О. Н., Немчинова Н. М., Кошек Е. А., Торопчина Е. А., Семенов А. В., Еременко А. А. Сравнительная оценка обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 21–31. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-21-31>.

Comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing, and anti-inflammatory effects of multimodal regimens based on paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients

LYUBOV S. SOROKINA^{1*}, OLGA V. DYMOVA¹, OLGA N. VASILEVA¹, NATALIA M. NEMCHINOVA¹, EKATERINA A. KOSHEK¹, ELIZAVETA A. TOROPCHINA³, ALEXEY V. SEMENKOV², ALEXANDER A. EREMKO^{1,2}

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

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

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Received 08.07.2025; review date 09.08.2025

ABSTRACT

Introduction. The surgical stress response in patients undergoing cardiac surgery is the primary cause of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) development and requires investigation of methods for its modulation, including the development of optimal postoperative analgesia regimens.

The objective was to conduct a comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing and anti-inflammatory effects of paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients.

Materials and methods. The study included 60 patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. The group 1 (group N) included 30 patients who received Neodolpasse infusion; intravenous paracetamol was administrated to 30 patients in group 2 (group P). Both groups received patient-controlled

analgesia (PCA) with morphine. The intensity of the pain syndrome was assessed with a 100 mm visual-analog scale (VAS). The daily opioid requirement was determined, and blood samples for proinflammatory markers were collected; interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and C-reactive protein (CRP). These samples were assessed before analgesia and at 24 and 48 hours post-procedure.

Results. With initially high VAS scores observed throughout the study, group N demonstrated a significantly more pronounced analgesic effect compared to group P. The requirement for additional morphine bolus infusions in group N was 2.7 times lower than in group P. Adverse events characteristics of the opioid analgesic morphine were significantly more frequent in group P. Cytokine analysis at 6 hours postoperatively revealed a 30-fold or greater increase in IL-6 levels. During the second phase, only group N demonstrated a trend toward IL-6 reduction. A significant increase in C-reactive protein (CRP) was observed only by the end of the first 24 hours, averaging 93 [68–129.5] mg/L in group N and 110.3 [82.7–151.6] mg/L in group P. By 48 hours, group N (fixed combination group) showed statistically significant CRP reduction, while group P maintained elevated CRP levels. No significant IL-8 elevation was detected, and TNF- α and IL-1 β levels remained within normal reference throughout the observation period.

Conclusion. The fixed combination of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac and centrally acting muscle relaxant orphenadrine demonstrates clinical advantages over intravenous paracetamol, providing superior analgesic efficacy, reducing PCA morphine requirements, and attenuating systemic response manifestations.

Keywords: postoperative pain in cardiac surgery patients, surgical stress response, proinflammatory markers, postoperative analgesia, paracetamol, fixed combination of diclofenac and orphenadrine

For citation: Sorokina L. S., Dymova O. V., Vasileva O. N., Nemchinova N. M., Koshek E. A., Toropchina E. A., Semenov A. V., Eremenko A. A. Comparative evaluation of the analgesic, opioid-sparing, and anti-inflammatory effects of multimodal regimens based on paracetamol and a fixed combination of diclofenac with orphenadrine in the early postoperative period in cardiac surgery patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 5, P. 21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-21-31>.

* Для корреспонденции:
Любовь Сергеевна Сорокина
E-mail: soroka300@gmail.com

* Correspondence:
Lyubov S. Sorokina
E-mail: soroka300@gmail.com

Введение

Боль является неизбежным следствием повреждения и воспалительной реакции. Разрушение живых тканей, вызванное травмой, проникновением инфекционных агентов или аутоиммунной атакой, приводит к активации и прямой стимуляции болевых рецепторов и развитию послеоперационных осложнений [35].

Одной из ключевых причин данных осложнений является хирургический стресс-ответ — комплекс физиологических изменений, охватывающих нейроэндокринные, метаболические и воспалительные процессы, возникающие в результате хирургического повреждения органов и тканей [14]. Уровень травматичности хирургического вмешательства оказывает значительное влияние на степень выраженности и длительность течения хирургического стресс-ответа, а активация системного воспалительного ответа изначально имеет компенсаторную направленность, но при избыточной ее выраженности приобретает патологический характер, приводит к поражению органов-мишеней и играет важную роль в патогенезе послеоперационного болевого синдрома [16, 28, 40].

На степень выраженности системного воспалительного ответа влияет не только объем хирургического вмешательства, но и вид выбранной анестезии, а также схемы послеоперационного обезболивания. В связи с этим необходим поиск вариантов его коррекции, включая разработку оптимальных подходов к тактике аналгезии [5, 19, 35, 36].

В большинстве клинических рекомендаций в качестве препарата первой линии у кардиохирургических больных предлагаются схемы на основе парацетамола и опиоидных анальгетиков, однако имеется большое количество работ, в которых рекомендуется использование нестероидных проти-

вовоспалительных препаратов (НПВП), и многие вопросы, касающиеся выбора адекватных анальгетических схем, остаются спорными [4, 11, 18, 21, 24].

Цель исследования — провести сравнительную оценку обезболивающего, опиоидсберегающего и противовоспалительного эффектов парацетамола и фиксированной комбинации диклофенака с орфенадрином для послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов, перенесших различные операции на сердце. Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 14,2$ лет (от 29 до 75 лет). Дизайн исследования — одноцентровое проспективное рандомизированное сравнительное.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; ранний послеоперационный период после кардиохирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения и защиты от ишемии миокарда; ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом, первые 2 часа после экстубации трахеи; стабильная гемодинамика.

Критерии неключения: наличие противопоказаний к назначению парацетамола, 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; послеоперационные поражения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, постигипоксическая или дисметаболическая энцефалопатия); острое послеоперационное кровотечение $> 1,4$ мл·кг⁻¹·ч⁻¹; выраженная сердечно-сосудистая (инотропный индекс > 10)

и/или дыхательная ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.) недостаточность; период после проведения аорто-коронарного шунтирования; отказ пациента от участия в данном исследовании. Все больные методом случайных чисел были распределены в две группы.

В 1-ю группу (группа Н) вошли 30 пациентов, у которых применяли фиксированную комбинацию 30 мг орфенадрина и 75 мг диклофенака (препарат Неодолпасе «FRESENIUS KABI AUSTRIA», Австрия), которую вводили в виде внутривенной инфузии объемом 250 мл в течение 2 часов 2 раза в сутки с интервалами между инфузиями в 12 часов. 2-ю группу (группа П) составили 30 пациентов, которым назначали внутривенное введение парацетамола в суточной дозе до 4 грамм. Контролируемую пациентом анальгезию (КПА) морфином также начинали через 2 часа после экстубации. Обезболивание начинали сразу после экстубации трахеи. Введение морфина осуществляли с помощью инфузионного насоса в режиме «по требованию» на фоне постоянной инфузии (комбинированный режим). При этом 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.

У всех пациентов регистрировали следующие параметры.

1. Степень выраженности болевого синдрома с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), которая оценивалась пациентом в состоянии покоя, а также во время кашля и дыхания по шкале от 0 (боли нет) до 100 мм (невыносимая боль) сразу после экстубации трахеи и далее через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 часа после.

2. Показатели максимальной инспираторной емкости легких (МИЕЛ) посредством объемной спирометрии (проводили в те же временные сроки).

3. Исследование провоспалительных маркеров: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и СРБ. Забор венозной крови осуществляли в послеоперационном периоде перед началом обезболивания (I этап исследования), к концу 1-х суток (II этап) и к окончанию 2-х суток (III этап).

4. Контроль маркеров острого повреждения печени и почек (АСТ, АЛТ, креатинин, СКФ), показателей свертывающей системы крови (коагулограмма) и клинического анализа крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) осуществляли перед началом обезболивания, через 24 и 48 часов.

5. Гемодинамические показатели: уровень артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) оценивали после экстубации трахеи, а также через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа.

6. Другие параметры: для всех пациентов регистрировали количество использованных дренажей, учитывали послеоперационную кровопотерю по дренажам, нежелательные явления, связанные с применением анальгетиков в группах сравнения, количество морфина, потребленного методом КПА

(через 24 часа после начала обезболивания). Для регистрации всех исследуемых показателей была разработана индивидуальная карта послеоперационного обезболивания пациентов.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10.0. (разработчик – StatSoft Inc.). Полученные в ходе исследования результаты были оценены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Проводили расчет среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) (при нормальном распределении признака), медианы (Me) и межквартильного размаха [25–75 процентиля], если распределение признака статистически значимо отличалось от нормального распределения). Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни, для качественных переменных критерий χ^2 (chi-squared test) и точный критерий Фишера (Fisher's exact test). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В процессе анализа данных не было обнаружено значимых различий между двумя сравниваемыми группами в клинических характеристиках пациентов, включая пол, возраст, вид хирургических вмешательств, продолжительность послеоперационной ИВЛ и особенности операции (например, количество дренажей) (табл. 1).

Сразу после экстубации трахеи (I этап) большинство пациентов обеих групп испытывали боль умеренной и высокой интенсивности как в покое, так и при кашле и глубоком вдохе; при этом различия между группами не достигали статистической значимости (рис. 1). Так, 23% пациентов группы Н и 30% группы П испытывали умеренную боль (от 50 до 60 мм по ВАШ), а 43% и 46% (соответственно) болевой синдром высокой интенсивности (от 65 до 90 мм). При сравнительном анализе средних показателей боли через час после начала обезболивания продемонстрирован более выраженный анальгетический эффект в группе Н. Данные различия с группой П оставались значимыми на всех этапах исследования. К концу исследования на фоне мультимодального обезболивания у всех 100% пациентов обеих групп отсутствовала боль сильной или умеренной интенсивности, а показатели ВАШ не превышали 20 мм в группе Н и 35 мм в группе П.

В нашем исследовании все используемые схемы анальгезии положительно влияли на функцию внешнего дыхания (глубину вдоха), однако на фоне использования фиксированной комбинации при более выраженном анальгетическом эффекте также наблюдались и более высокие значения МИЕЛ, которые на последних двух этапах исследования достоверно отличались от зафиксированных при начале инфузии опиоида (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика больных и их антропометрические данные
Table 1. Characteristics of patients and their anthropometric data

Показатель	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
Возраст, годы	60 [48–64,5]	62,5 [53–69]	0,2986
Рост, см	172 [169,5–177]	171 [168–178]	0,9032
Средняя масса тела, кг	84,5 [72,5–96,5]	81 [74–88]	0,3723
Протезирование и/или пластика клапанов	19 (63%)	18 (60%)	0,303
Удаление новообразования левого предсердия	2 (7%)	3 (10%)	1,0
Септальная миоэктомия	3 (10%)	4 (14%)	0,903
Гибридная операция на аорте	6 (20%)	5 (16%)	1,0
Стернотомный доступ	27 (90%)	26 (86%)	0,624
Торакотомный доступ	3 (10%)	4 (13%)	0,4506
Длительность послеоперационной ИВЛ, часов	5,5 [4–7,7]	5,6 [4,2–8]	1,000
Дренажи в плевральной полости	8 (26%)	10 (33%)	0,063
Средний послеоперационный койко-день, сутки	8 [6,5–10]	8,5 [7–10,5]	0,1241

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25; 75], числа пациентов – n (%).

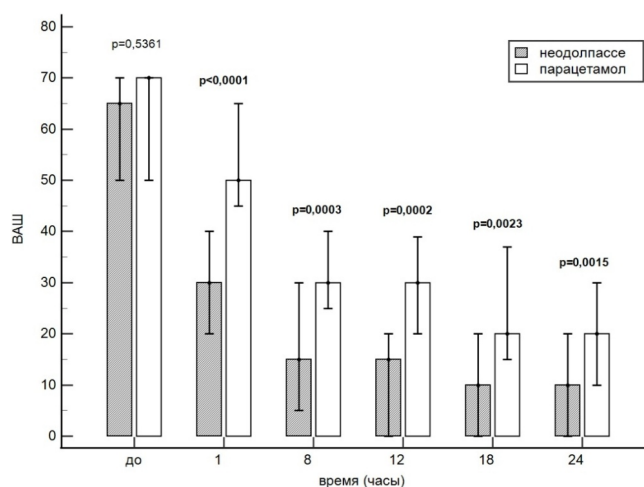


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома с учетом двигательной активности пациентов в исследуемых группах, ВАШ (мм). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25; 75]
Fig. 1. Dynamics of the severity of pain syndrome taking into account the motor activity of patients in the study groups, VAS (mm)

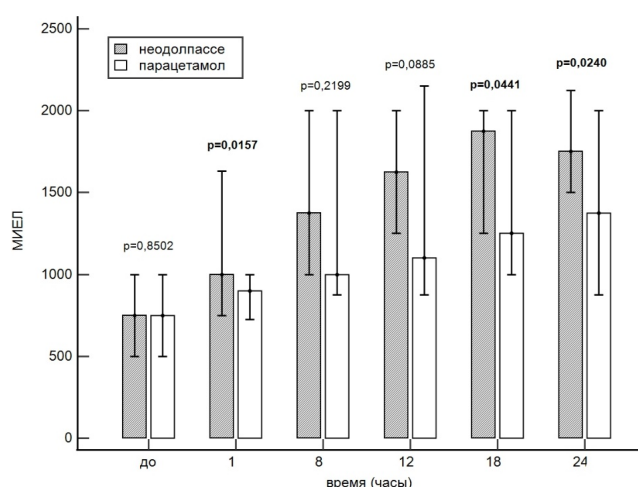


Рис. 2. Динамика значений МИЕЛ в 1-е сутки после операции в исследуемых группах, мл. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25; 75]
Fig. 2. Dynamics of MYEL values on the 1st day after surgery in the study groups, ml. The data is presented in the form of a median and an interquartile range – Me [25; 75]

На фоне применения Неодолпассе суточная потребность дополнительного болюса морфина в фиксированной дозе 1 мг составила в среднем 3 мг, что было в 2,7 раза значимо меньше дозы, потребляемой в группе П, где суточный расход морфина в среднем составил 8 мг (табл. 2). В группе Н 30% пациентам не потребовалось дополнительного нажатия на кнопку болюса, в отличие от группы П, где все 100% больных испытывали потребность в опиоиде, а медианное количество нажатий составило 11 общих и 8 эффективных.

Результаты анализа нежелательных явлений в группах сравнения представлены в табл. 3.

Статистически значимые различия между группами наблюдались по частоте возникновения таких побочных эффектов, как тошнота (у 1 пациента в группе Н и 5 больных группы П), головная боль (у 2 и 18 пациентов соответственно), а также парез

кишечника, который встречался у 10% в группе Н и 34% в группе П. Несмотря на то, что миорелаксанта центрального действия орфенадрин, входящий в состав Неодолпассе, обладает седативным эффектом, у пациентов данной группы такой симптом, как сонливость, встречался в 4 раза реже. Таким образом, различия между группами зависели от дозы вводимого опиоидного анальгетика морфина. Значимой разницы в частоте развития других послеоперационных осложнений между группами выявлено не было.

При сравнительном анализе маркеров повреждения почек не выявлено значимых различий между группами, уровень креатинина оставался в пределах допустимых значений (табл. 4).

Всем включенным в исследование пациентам проводилась оценка маркеров системного воспалительного ответа: ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ (табл. 5).

Таблица 2. Суточная потребность в болюсах морфина методом КПА в исследуемых группах
Table 2. Daily requirement for morphine boluses administrated via PCA method in the study groups

КПА морфин	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
Эффективные нажатия, кол-во	3 [0–5]	8 [5,25–16,25]	< 0,0001
Общее количество нажатий	3 [0–5]	11 [7–18,75]	0,0001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75].

Таблица 3. Нежелательные эффекты при проводимой терапии
Table 3. Adverse events during therapy

Нежелательные явления	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
Тошнота	1 (3,3%)	5 (16,5%)	p = 0,002
Рвота	0 (0%)	2 (6,6%)	p = 0,002
Сонливость	5 (16,5%)	20 (66%)	p = 0,00001
Сухость во рту	5 (16,5%)	20 (66%)	p = 0,00001
Головная боль	2 (6,6%)	18 (60%)	p = 0,001
Головокружение	2 (6,6%)	15 (50%)	p = 0,049
Парез кишечника	2 (10%)	10 (34%)	p = 0,049
Тахикардия	10 (33%)	12 (40%)	p = 1,0
Сердечно-сосудистые осложнения	0	0	p = 1,0
Снижение темпа диуреза	0	0	p = 1,0

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов – n (%).

Таблица 4. Динамика уровня креатинина крови в исследуемых группах, мкмоль/л
Table 4. Dynamics of blood creatinine levels in the study groups, μmol/L

Этап	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
I	78 [61,8 – 86]	76 [66,5 – 89]	0,7914
II	80 [65,8 – 86,3]	75 [63 – 85,8]	0,7101

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75]; I этап – через 6 часов после операции; II этап – через 24 часа после анальгезии.

Таблица 5. Динамика концентрации провоспалительных маркеров в плазме крови в исследуемых группах
Table 5. Dynamics of proinflammatory markers concentration in blood plasma in the study groups

Этап	Маркеры	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
1	ИЛ-6 (пг/мл)	94,2 [72,5–120,5]	102,1 [71,1–124,3]	0,7411
2	ИЛ-6 (пг/мл)	73 [56–132]	105,8 [81–234,5]	0,1323
1	ИЛ-8 (пг/мл)	12,5 [9,1–18,0]	14,4 [9,9–17,6]	0,1152
2	ИЛ-8 (пг/мл)	15 [11–20]	13,6 [10,1–13,9]	0,4023
1	СРБ (мг/л)	6,95 [4,5–10,5]	6,0 [3,8–13,0]	0,7618
2	СРБ (мг/л)	93 [68–129,5]	110,3 [82,7–151,6]	0,1988
3	СРБ (мг/л)	76,4 [45,2–105,5]	109 [63,9–155,8]	0,0154

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25;75]; I этап – через 6 часов после операции; II этап – через 24 часа после анальгезии, III этап – через 48 часов после начала анальгезии.

Значительное возрастание уровня СРБ отмечалось только к концу первых суток, в среднем составляло 93 мг/л в группе Н и 110,3 мг/л в группе П. К концу 2-х послеоперационных суток отмечено значимое снижение данного показателя в группе Н. В группе П аналогичной тенденции не наблюдалось, уровень СРБ оставался в прежних значениях (рис. 3).

При анализе показателей уровня ИЛ-6 в обеих группах, уже на I этапе исследования, через 5–6 часов после окончания оперативного вмешательства, зафиксировано значимое повышение данного маркера более чем в 30 раз от показателя нормальных значений и составило в группе Н – 94,2 пг/мл, а

в группе парацетамола – 102,1 пг/мл (табл. 5). На II этапе зарегистрирована разнонаправленная динамика, однако при сравнительном анализе отмечено, что в группе Н показатели медианных значений данного маркера имели тенденцию к снижению и лишь у 33% больных отмечено умеренное повышение. В группе же парацетамола рост показателя был значимо выше и был зафиксирован у 60% пациентов (табл. 6).

На обоих этапах исследования значимого повышения уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 выявлено не было, показатели ФНО-α и ИЛ-1β не превышали верхнего референсного предела.

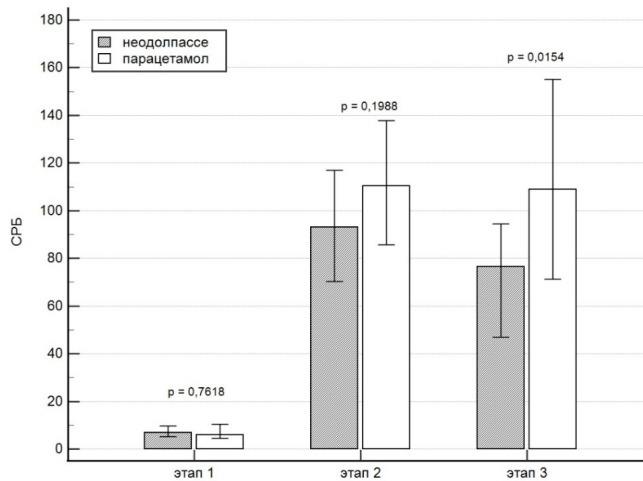


Рис. 3. Динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) в исследуемых группах, мг/л

Fig. 3. Dynamics of C-reactive protein (CRP) levels in the study groups, mg/L

В период исследования в группах сравнения лабораторные показатели свертывающей системы крови не отличались. Средний послеоперационный койко-день в исследуемых группах составил в среднем 8 суток, что сопоставимо с гладким течением послеоперационного периода (табл. 1).

За время исследования ни в одном случае не было зафиксировано осложнений, связанных с применением НПВП, таких как острое повреждение миокарда, повышение темпа отделяемого геморрагического характера по дренажам, а также желудочно-кишечные кровотечения.

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило преимущество мультимодального обезболивания, которое позволяет уменьшить потребление сильнодействующих опиоидов, а значит, и снизить их побочные действия. Также был продемонстрирован значимый противовоспалительный эффект НПВП диклофенака, входящего в состав препарата Неодолпасе. Полученные результаты показали, что схема послеоперационного обезболивания, включающая данный препарат, превосходит комбинацию внутривенного парацетамола и опиоидного анальгетика по эффективности обезболивания и обладает более выраженным опиоидсберегающим действием. Так, при исходно высоких показателях ВАШ в диапазоне 41–90 мм, где 100% пациентов обеих групп испытывали боль умеренной или высокой интенсивности и отмечались низкие показатели МИЕЛ, на фоне проводимого мультимодального обезболивания отмечено значительное снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение функции внешнего дыхания, что сопровождалось увеличением МИЕЛ в 2 раза по сравнению с исходными данными. Так, через час после начала обезболивания в группе Неодолпасе только 13% пациентов испытывали боль умеренной интенсивности, в то время как в группе,

получавшей парацетамол, этот показатель составлял 60%. После начала опиоидной терапии все 100% пациентов обеих групп ощущали слабую боль, и эта тенденция сохранялась на всех этапах исследования. Однако в группе, получавшей фиксированную комбинацию, средние значения по ВАШ были значительно ниже. При использовании Неодолпасе потребность в дополнительных болюсных введениях морфина была в 2,7 раз меньше, чем в группе, получавшей парацетамол. Кроме того, нежелательные явления, такие как угнетение сознания, тошнота, головная боль и парез ЖКТ, встречались значительно реже.

Понимание механизмов, лежащих в основе хирургического стресс-ответа, является актуальной и малоизученной темой, особенно после операций на открытом сердце. Хирургическая травма является основным источником стресса для организма и может активировать нейрогуморальные механизмы, способствующие активации системного воспалительного ответа [20, 29].

Повреждение тканей и периферических нервов приводит к развитию местной воспалительной реакции, которая сопровождается повышением концентрации различных медиаторов в поврежденной ткани. К таким медиаторам относятся простагландины, брадикинины, субстанция Р и цитокины, особенно провоспалительные цитокины. Макрофаги играют ключевую роль в воспалительном ответе, а их активация приводит к выделению нескольких цитокинов, включая ИЛ-1 и ФНО-α. Эти молекулы не только инициируют воспаление, но и могут усиливать его, что зависит от объема и характера хирургического вмешательства [34]. ИЛ-1 стимулирует выработку ИЛ-6. В условиях патологических процессов ИЛ-6 выступает основным стимулятором синтеза и секреции СРБ гепатоцитами. Уровень ИЛ-6 начинает повышаться через 1,5–4 часа после хирургического вмешательства, причем степень этого повышения зависит от тяжести повреждения [39]. СРБ, в свою очередь, является ключевым маркером воспаления и повреждения тканей [35]. Увеличенная концентрация СРБ, сохраняющаяся в течение 4–6 дней после операции, может свидетельствовать о развитии осложнений в послеоперационном периоде [22, 33].

Многочисленные исследования в различных областях хирургии показывают, что уровни ИЛ-6 и СРБ могут служить прогностическими маркерами для оценки риска осложнений как при открытых, так и при миниинвазивных хирургических вмешательствах, что делает их важным инструментом для клинической практики [12]. Так, у пациентов, перенесших миниинвазивные операции, уровни СРБ могут быть ниже, что связано с меньшими травмами тканей. Однако при тяжелых осложнениях разница в уровнях СРБ может исчезнуть, так как воспалительная реакция становится более выраженной [10, 32].

В обзоре, который включил 164 исследования с участием 14362 пациентов, было показано, что уровень ИЛ-6 и СРБ четко коррелирует с объемом опе-

Таблица 6. Изменения уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) на II этапе в исследуемых группах, пг/мл
Table 6. Changes in the level of interleukin 6 (IL-6) at stage II, in the study groups, pg/ml

Показатель	Группа Н (n = 30)	Группа П (n = 30)	p
ИЛ-6 снижается	20 (66,7)	12 (40,0)	0,0384
ИЛ-6 увеличивается	10 (33,3)	18 (60,0)	

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов – n (%).

рационной травмы и инвазивностью хирургического вмешательства. Например, пиковый уровень СРБ увеличивается до 52 мг/л после холецистэктомии, до 123 мг/л после резекции колоректального рака, до 145 мг/л при эндопротезировании тазобедренного сустава, до 163 мг/л после резекции аневризмы и протезировании брюшной аорты и до 189 мг/л после открытой операции на сердце. Также была отмечена разница между минимально инвазивными/лапароскопическими и открытыми процедурами, такими как холецистэктомия (27 против 80 мг/л), резекция кишечника (97 против 133 мг/л), и протезирование брюшной аорты (132 против 180 мг/л) [38].

В сравнительном исследовании, которое охватило 737 пациентов, перенесших плановую сердечную операцию, уровень СРБ измеряли при поступлении и выписке. Полученные значения коррелировали с такими факторами, как возраст, пол, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности, тип операции, послеоперационная фибрилляция предсердий, перикардальный или плевральный выпот, а также продолжительность пребывания в больнице. На основе проведенного анализа авторы сделали вывод, что в ранние сроки после операции у пациентов без клинических и лабораторных признаков острого инфекционного процесса уровень СРБ значительно повышен, не коррелирует с клиническими показателями и снижается к моменту выписки, что свидетельствует о системной воспалительной реакции на стресс, вызванный операцией, и предполагает благоприятный прогноз при последующем наблюдении [27].

Персонализированное обезболивание, адаптированное к индивидуальным потребностям и реакции пациента, играет важную роль в управлении системным воспалительным ответом. Некоторые анальгетики, такие как НПВП и опиоиды, обладают противовоспалительными свойствами, что позволяет им снижать уровень провоспалительных маркеров и, как следствие, уменьшать воспалительную реакцию после операции [23]. Эффективное обезболивание может сократить необходимость в больших дозах анестетиков и седативных средств, что, в свою очередь, помогает снизить стресс-ответ организма [37].

Данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время не существует однозначного мнения о влиянии ингибитора ЦОГ-3 парацетамола на уровень провоспалительных маркеров у пациентов после кардиохирургических вмешательств, но большинство исследований указывают на его отсутствие [9, 31].

В отличие от парацетамола, НПВП ингибируют активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, что приводит к

снижению синтеза простагландинов [15]. Поскольку простагландины играют важную роль в воспалительных процессах, их уменьшение приводит к снижению отека, покраснения и боли в области воспаления. Простагландины также повышают чувствительность болевых рецепторов (ноцицепторов) к другим веществам, вызывающим боль. Снижение их уровня уменьшает эту сенсibilизацию, что, в свою очередь, способствует снижению болевых ощущений [6, 7, 8, 17].

Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном с участием 37 пациентов, страдающих остеоартритом, была оценена эффективность предоперационного введения ингибитора ЦОГ-2 на системные и периферические реакции, связанные с болью и воспалением. Применение рофекоксиба значительно снизило регионарный уровень ИЛ-6 и ФНО-α после операции. На основании этих данных авторы заключили, что предоперационное использование ингибитора ЦОГ-2 положительно сказывается на послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших эндопротезирование суставов, обеспечивая значительное облегчение боли, снижение потребности в морфине и подавление как системной, так и местной воспалительной реакции [13].

Полученные нами данные также продемонстрировали значительное повышение системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде, что проявлялось в увеличении провоспалительных маркеров ИЛ-6 и СРБ, а также показали преимущество включения в схемы послеоперационной анальгезии НПВП диклофенака как препарата, снижающего уровень данных маркеров за счет своего противовоспалительного эффекта. Так, результаты проб венозной крови, полученные до начала обезболивания, показали, что через 6 часов после окончания операции уровень СРБ оставался низким и превышал пороговые значения лишь в 1,5–2 раза, однако к концу первых суток наблюдалось резкое 20-кратное увеличение показателя. К концу вторых суток на фоне проводимого обезболивания в группе П показатель СРБ сохранялся на прежнем уровне, в то время как в группе Н произошло значительное снижение данного маркера, что и отразило положительное влияние диклофенака на системный воспалительный ответ. Также была зафиксирована характерная особенность изменения уровня ИЛ-6: его повышение в 30 раз и более от максимального значения наблюдалось уже через 6 часов после завершения операции. На II этапе исследования, несмотря на сохраняющиеся высокие показатели и разнонаправленную динамику,

в группе, получавшей диклофенак и орфенадрин, медианный уровень ИЛ-6 имел тенденцию к снижению, в отличие от группы, где применяли парацетамол. На всех этапах исследования значения ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α не превышали пороговых значений.

Существует множество исследований, посвященных препарату Неодолпасе, который является неопиоидным анальгетиком и представляет собой фиксированную комбинацию неселективного НПВП диклофенака и центрального миорелаксанта орфенадрина. Этот препарат имеет надежную доказательную базу и был исследован у пациентов, перенесших операции в области ортопедии, травматологии, онкологии и кардиоторакальной хирургии [1, 2].

Результаты исследований подтвердили его безопасность, высокую анальгезирующую эффективность и значительное снижение потребности в опиоидах, а также его противовоспалительное действие. Кроме того, данные исследования продемонстрировали, что использование фиксированных комбинаций НПВП и миорелаксантов, которые воздействуют на различные механизмы формирования болевого синдрома, позволяет применять минимальные дозы с низким риском побочных эффектов, что способствует более быстрому достижению анальгезирующего эффекта и снижает вероятность осложнений, связанных с применением НПВП [3]. Диклофенак, входящий в состав фиксированной комбинации, обладая анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, зарекомендовал себя как высокоэффективное и хорошо переносимое средство для лечения острой боли, а его инъекционная форма считается наиболее распространенным ненаркотическим анальгетиком, используемым на протяжении многих лет [25]. Орфенадрин также продемонстрировал свою эффективность в лечении боли, связанной с мышечными спазмами. Он обладает независимым

анальгезирующим действием, которое достигается не только за счет снижения мышечного спазма, но и благодаря влиянию на дофаминовые и гистаминергические антиноцицептивные нейромедиаторные системы, что помогает снять патологическое мышечное напряжение и усиливает анальгезирующий эффект диклофенака [30].

В проспективном рандомизированном исследовании у 72 пациентов, перенесших плановое аортокоронарное шунтирование с использованием ИК, Неодолпасе ($n = 34$) сравнили с плацебо (0,9% раствор NaCl, $n = 38$). Авторы установили, что уровень СРБ был значительно ниже в группе Неодолпасе (33 ± 15 мг/л против 46 ± 22 мг/л; $p < 0,005$), что может свидетельствовать о выраженном противовоспалительном эффекте препарата [26].

Проведенное нами исследование также продемонстрировало и подтвердило, что препарат Неодолпасе вносит существенный вклад в подавление избыточного системного воспалительного ответа за счет противовоспалительного эффекта диклофенака, а более быстрый и выраженный обезболивающий эффект препарата, превосходящий таковой у парацетамола, можно объяснить синергическим действием НПВП и миорелаксанта центрального действия орфенадрина.

Заключение

Фиксированная комбинация НПВП диклофенака и центрального миорелаксанта орфенадрина имеет преимущества в сравнении с внутривенным парацетамолом, поскольку оказывает более выраженный анальгетический эффект и сопровождается потреблением меньших доз морфина, вводимого методом КПА, а также способствует снижению проявлений системного воспалительного ответа.

Конфликт интересов: Еременко А. А. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2018 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Eremenko A. A. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2018, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еременко А. А., Полушин Ю. С., Клыпа Т. В. и др. Резолюция совета экспертов по оценке эффективности и безопасности «Неодолпасе» у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Обобщение наблюдательных исследований, проведенных в Российской Федерации // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 65–68. <https://doi.org/10.17116/pain20232104165>.

REFERENCES

1. Eremenko A. A., Polushin Yu. S., Klypa T. V. et al. 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, vol. 21, no. 4, pp. 65–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20232104165>.

2. Семенов А. В., Скугарев А. Л., Тульских Д. А. и др. Обезболивание после абдоминальных онкохирургических вмешательств. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2024. – Т. 9. – С. 38–50. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202409138>.
3. Сорокина Л. С., Рябова Д. В., Кошек Е. А., Еременко А. А. Эффективность и безопасность использования фиксированной комбинации орфенадрина и диклофенака для послеоперационной аналгезии у кардиохирургических больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 2. – С. 61–67. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>.
4. Abou-Arab O., Yakoub-Agha M., Moussa M. D. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs used in cardiac surgery: a survey of practices and new insights for future studies // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2024. – Vol. 38, № 1. – P. 349–351. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.007>.
5. Alhayan A., McSorley S., Roxburgh C. et al. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis // Surg Open Sci. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>.
6. Bainbridge D., Cheng D. C., Martin J. E. et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery // Can J Anesth. – 2006. – Vol. 53. – P. 46–59. <https://doi.org/10.1007/BF03021527>.
7. Bosch D. J., Nieuwenhuijs-Moeke G. J., van Meurs M. et al. Immune modulatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period and their consequence on postoperative outcome // Anesthesiology. – Vol. 136, № 5. – P. 843–860. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004141>.
8. Chen J. S., Alfajaro M. M., Chow R. D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection // J Virol. – 2021. – Vol. 95, № 7. – e 00014–21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>.
9. Douzjian D. J., Kulik A. Old drug, new route: a systematic review of intravenous acetaminophen after adult cardiac surgery // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 694–701. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.03.134>.
10. Duchnowski P., Szymański P., Kuśmierczyk M. et al. High-sensitivity C-reactive protein as a prognostic marker in patients undergoing valve surgery // Kardiochir Torakochirurgia Pol. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 15–19. <https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94185>.
11. Engelman D. T., Ben Ali W., Williams J. B. et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations // JAMA Surg. – 2019. – Vol. 154, № 8. – P. 755–766. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>.
12. Everett A. D., Alam S. S., Owens S. L. et al. The Association between cytokines and 365-day readmission or mortality in adult cardiac surgery // J Extra Corpor Technol. – 2019. – Vol. 51, № 4. – P. 201–209. <https://doi.org/10.1182/JECT-1900014>.
13. Feng Y., Ju H., Yang B. et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement // J Pain. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.08.003>.
14. Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A. et al. The surgically induced stress response // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2013. – Vol. 37, Suppl 5. – 21S–9S. <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>.
15. Gunaydin C., Bilge S. S. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level // Eurasian J Med. – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 116–121. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.
16. Heo R. H., Wang M. K., Meyre P. B. et al. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // Can J Cardiol. – 2023. – Vol. 39, № 11. – P. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
17. Ho A. M., Phelan R., Arellano R. et al. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs immediately after cardiac surgery // Can J Anaesth. – 2025. – Vol. 72, № 7. – P. 1031–1040. <https://doi.org/10.1007/s12630-025-02981-9>.
18. Jayakumar S., Borrelli M., Milan Z. et al. Optimising pain management protocols following cardiac surgery: A protocol for a national quality improvement study // Int J Surg Protoc. – 2019. – Vol. 14. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2018.12.002>.
19. Koirala U., Thapa P. B., Joshi M. R. et al. Systemic inflammatory response syndrome following gastrointestinal surgery // JNMA J Nepal Med Assoc. – 2017. – Vol. 56, № 206. – P. 221–225. PMID: 28746319.
20. Kosmidou I., Redfors B., Chen S. et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial // Am Heart J. – 2019. – Vol. 210. – P. 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.013>.
21. Lewis K., Balas M. C., Stollings J. L. et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety, agita-
2. Semenov A. V., Skugarev A. L., Tulsikh D. A. et al. 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, no. 9, pp. 38–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202409138>.
3. Sorokina L. S., Ryabova D. V., Koshek E. A., Eremenko A. A. Efficacy and safety of using a fixed combination of Orphenadrine and Diclofenac for postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*, 2022, vol. 122, no. 2, pp. 61–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202161>.
4. Abou-Arab O., Yakoub-Agha M., Moussa M. D. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs used in cardiac surgery: a survey of practices and new insights for future studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2024, vol. 38, no. 1, pp. 349–351. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.007>.
5. Alhayan A., McSorley S., Roxburgh C. et al. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci*, 2019, vol. 2, no. 1, pp. 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.06.001>.
6. Bainbridge D., Cheng D. C., Martin J. E. et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anesth*, 2006, vol. 53, pp. 46–59. <https://doi.org/10.1007/BF03021527>.
7. Bosch D. J., Nieuwenhuijs-Moeke G. J., van Meurs M. et al. Immune modulatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period and their consequence on postoperative outcome. *Anesthesiology*, vol. 136, no. 5, pp. 843–860. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004141>.
8. Chen J. S., Alfajaro M. M., Chow R. D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol*, 2021, vol. 95, no. 7, e 00014–21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00014-21>.
9. Douzjian D. J., Kulik A. Old drug, new route: a systematic review of intravenous acetaminophen after adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 694–701. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.03.134>.
10. Duchnowski P., Szymański P., Kuśmierczyk M. et al. High-sensitivity C-reactive protein as a prognostic marker in patients undergoing valve surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 15–19. <https://doi.org/10.5114/kitp.2020.94185>.
11. Engelman D. T., Ben Ali W., Williams J. B. et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations. *JAMA Surg*, 2019, vol. 154, no. 8, pp. 755–766. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>.
12. Everett A. D., Alam S. S., Owens S. L. et al. The Association between cytokines and 365-day readmission or mortality in adult cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*, 2019, vol. 51, no. 4, pp. 201–209. <https://doi.org/10.1182/JECT-1900014>.
13. Feng Y., Ju H., Yang B. et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement. *J Pain*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.08.003>.
14. Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A. et al. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, vol. 37, Suppl 5, 21S–9S. <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>.
15. Gunaydin C., Bilge S. S. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian J Med*, 2018, vol. 50, no. 2, pp. 116–121. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>.
16. Heo R. H., Wang M. K., Meyre P. B. et al. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*, 2023, vol. 39, no. 11, pp. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
17. Ho A. M., Phelan R., Arellano R. et al. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs immediately after cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 2025, vol. 72, no. 7, pp. 1031–1040. <https://doi.org/10.1007/s12630-025-02981-9>.
18. Jayakumar S., Borrelli M., Milan Z. et al. Optimising pain management protocols following cardiac surgery: A protocol for a national quality improvement study. *Int J Surg Protoc*, 2019, vol. 14, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.isjp.2018.12.002>.
19. Koirala U., Thapa P. B., Joshi M. R. et al. Systemic inflammatory response syndrome following gastrointestinal surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2017, vol. 56, no. 206, pp. 221–225. PMID: 28746319.
20. Kosmidou I., Redfors B., Chen S. et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial. *Am Heart J*, 2019, vol. 210, pp. 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.013>.
21. Lewis K., Balas M. C., Stollings J. L. et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety,

- tion/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU // *Crit Care Med.* – 2025. – Vol. 53, № 3. – e711–e727. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006574>.
22. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery // *Surgery.* – 2000. – Vol. 127, № 2. – P. 117–126. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.101584>.
 23. Lisboa F. A., Bradley M. J., Hueman M. T. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect cytokine response and benefit healing of combat-related extremity wounds // *Surgery.* – 2017. – Vol. 161, № 4. – P. 1164–1173. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.011>.
 24. Maeßen T., Korir N., Van de Velde M. et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations // *Eur J Anaesthesiol.* – 2023. – Vol. 40, № 10. – P. 758–768. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001881>.
 25. McNicol E. D., Ferguson M. C., Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 8. – CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>.
 26. Osojnik I., Kamenik M. The effect of diclofenac on bleeding, platelet function, and consumption of opioids following cardiac surgery // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 160–168. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0283>.
 27. Piccoli M., Cerquetani E., Pastena G. et al. 'Lone' increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328301a5eb>.
 28. Rachel H. H., Ke Wang M., Meyre P. B. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2023. – Vol. 39, Is. 11. – P. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
 29. Rai H., Reddi R., Coughlan J. J. et al. Pre-percutaneous coronary intervention c-reactive protein levels and in-stent stenosis: a systematic review and meta-analysis // *Health Sci Rep.* – 2025. – Vol. 8, № 5. – e70757. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70757>.
 30. Schaffler K., Reitmeir P. Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study: using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteer // *Arzneimittel Forschung.* – 2004. – Vol. 54. – P. 673–679. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297020>.
 31. Semyonov M., Bartulovic A., Cohen N. et al. The effect of timing of intravenous paracetamol on perioperative pain and cytokine levels following laparoscopic bariatric surgery, a randomized controlled trial // *Obesity (Silver Spring).* – 2022. – Vol. 30, № 11. – P. 2185–2193. <https://doi.org/10.1002/oby.23545>.
 32. Stef A., Bodolea C., Bocsan I. C. The value of biomarkers in major cardiovascular surgery necessitating cardiopulmonary bypass // *Rev Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 25, № 10. – P. 355. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2510355>.
 33. Straatman J., Cuesta M. A., Tuynman J. B. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial // *Surg Endosc.* – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 2877–2885. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5996-9>.
 34. Tønnesen E., Christensen V. B., Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery // *Int J Cardiol.* – 1996. – Vol. 53. – S1–10. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(96\)02568-5](https://doi.org/10.1016/0167-5273(96)02568-5).
 35. Vervoort D., Caldonazo T., Doenst T. et al. Inflammatory biomarkers and cardiac surgical risk: hitting the mark? // *Can J Cardiol.* – 2023. – Vol. 39, № 11. – P. 1695–1697. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.09.004>.
 36. Vosoughian M., Dahi M., Dabir S. et al. Effects of general anesthesia versus spinal anesthesia on serum cytokine release after cesarean section: a randomized clinical trial // *Anesth Pain Med.* – 2021. – Vol. 11, № 2. – e111272. <https://doi.org/10.5812/aapm.111272>.
 37. Wampole C. R., Smith K. E. Beyond opioids for pain management in adult critically ill patients // *J Pharm Pract.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 256–270. <https://doi.org/10.1177/0897190019834479>.
 38. Watt D. G., Horgan P. G., McMillan D. C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review // *Surgery.* – 2015. – Vol. 157, № 2. – P. 362–380. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009>.
 39. Zhang W. R., Garg A. X., Coca S. G. et al. Plasma IL-6 and IL-10 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery // *J Pain Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1599–1611. <https://doi.org/10.2147/JPR.S162067>.
 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. Concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 3123–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080764>.
 - agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2025, vol. 53, no. 3, e711–e727. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006574>.
 22. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000, vol. 127, no. 2, pp. 117–126. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.101584>.
 23. Lisboa F. A., Bradley M. J., Hueman M. T. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may affect cytokine response and benefit healing of combat-related extremity wounds. *Surgery*, 2017, vol. 161, no. 4, pp. 1164–1173. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.011>.
 24. Maeßen T., Korir N., Van de Velde M. et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, vol. 40, no. 10, pp. 758–768. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001881>.
 25. McNicol E. D., Ferguson M. C., Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 8, CD012498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>.
 26. Osojnik I., Kamenik M. The effect of diclofenac on bleeding, platelet function, and consumption of opioids following cardiac surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, vol. 35, no. 2, pp. 160–168. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0283>.
 27. Piccoli M., Cerquetani E., Pastena G. et al. 'Lone' increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 482–487. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328301a5eb>.
 28. Rachel H. H., Ke Wang M., Meyre P. B. Associations of inflammatory biomarkers with the risk of morbidity and mortality after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 2023, vol. 39, Is. 11, pp. 1686–1694. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.07.021>.
 29. Rai H., Reddi R., Coughlan J. J. et al. Pre-percutaneous coronary intervention c-reactive protein levels and in-stent stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*, 2025, vol. 8, no. 5, e70757. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70757>.
 30. Schaffler K., Reitmeir P. Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study: using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteer. *Arzneimittel Forschung*, 2004, vol. 54, pp. 673–679. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297020>.
 31. Semyonov M., Bartulovic A., Cohen N. et al. The effect of timing of intravenous paracetamol on perioperative pain and cytokine levels following laparoscopic bariatric surgery, a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*, 2022, vol. 30, no. 11, pp. 2185–2193. <https://doi.org/10.1002/oby.23545>.
 32. Stef A., Bodolea C., Bocsan I. C. The value of biomarkers in major cardiovascular surgery necessitating cardiopulmonary bypass. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, vol. 25, no. 10, pp. 355. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2510355>.
 33. Straatman J., Cuesta M. A., Tuynman J. B. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. *Surg Endosc*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 2877–2885. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5996-9>.
 34. Tønnesen E., Christensen V. B., Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol*, 1996, vol. 53, S1–10. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(96\)02568-5](https://doi.org/10.1016/0167-5273(96)02568-5).
 35. Vervoort D., Caldonazo T., Doenst T. et al. Inflammatory biomarkers and cardiac surgical risk: hitting the mark? *Can J Cardiol*, 2023, vol. 39, no. 11, pp. 1695–1697. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.09.004>.
 36. Vosoughian M., Dahi M., Dabir S. et al. Effects of general anesthesia versus spinal anesthesia on serum cytokine release after cesarean section: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med*, 2021, vol. 11, no. 2, e111272. <https://doi.org/10.5812/aapm.111272>.
 37. Wampole C. R., Smith K. E. Beyond opioids for pain management in adult critically ill patients. *J Pharm Pract*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 256–270. <https://doi.org/10.1177/0897190019834479>.
 38. Watt D. G., Horgan P. G., McMillan D. C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*, 2015, vol. 157, no. 2, pp. 362–380. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009>.
 39. Zhang W. R., Garg A. X., Coca S. G. et al. Plasma IL-6 and IL-10 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. *J Pain Res*, 2018, vol. 11, pp. 1599–1611. <https://doi.org/10.2147/JPR.S162067>.
 40. Zubrzycki M., Liebold A., Skrabal C. Concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2015, vol. 26, no. 12, pp. 3123–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080764>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» Минобрнауки России, 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

Еременко Александр Анатольевич

доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделения реанимации и интенсивной терапии 2 (ОРИТ-2), РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: aeremenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Семенов Алексей Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: semenkov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7365-6081

Сорокина Любовь Сергеевна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: soroka300@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Дымова Ольга Викторовна

канд. мед. наук, зав. лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: dimovaolga@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3624-4774

Васильева Ольга Николаевна

врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2 ФГБНУ, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: VasilevaOl85@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8499-402

Немчинова Наталья Михайловна

канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: Minbolatovan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9632-7328

Кошек Екатерина Александровна

канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ-2, РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: atla.08@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2285-6868

Торопчина Елизавета Александровна

студент 5 курса факультета «Лечебное дело», Российский университет медицины.
E-mail: toropchinaelizaveta@gmail.com, ORCID: 0009-0009-1989-8870

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky National Research Center of Surgery, 2, Abrikosovsky lane, Moscow, Russia, 119435

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

Russian University of Medicine, 20, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127006

Eremenko Alexander A.

Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Center of Surgery, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: aeremenko54@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Semenkov Alexey V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: semenkov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7365-6081

Sorokina Lyubov S.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: soroka300@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5809-8563

Dymova Olga V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory – Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: dimovaolga@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3624-4774

Vasileva Olga N.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: VasilevaOl85@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8499-402

Nemchinova Natalia M.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: Minbolatovan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9632-7328

Koshek Ekaterina A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Resuscitation and Intensive Care 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: atla.08@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2285-6868

Toropchina Elizaveta A.

5th year Student of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine.
E-mail: toropchinaelizaveta@gmail.com, ORCID: 0009-0009-1989-8870