

Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин в лечении острых болевых синдромов

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э.

Кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Минобрнауки России, Москва, Россия
 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Острая боль, особенно скелетно-мышечная и послеоперационная, является широко распространенной патологией, сопряженной с ухудшением качества жизни пациентов, временной нетрудоспособностью, склонностью к рецидивированию, а в ряде случаев и к хроническому течению, поэтому ее своевременное и адекватное лечение важно, в том числе с точки зрения профилактики серьезных медицинских, социальных и экономических последствий.

При скелетно-мышечной боли в качестве средств первого выбора в современных рекомендациях рассматриваются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Базовым компонентом лечения дорсалгий также являются миорелаксанты центрального действия и их комбинации с НПВП. Однако доказательная база имеется лишь для отдельных миорелаксантов, в частности для орфенадрин. Включение НПВП в состав мультимодальной послеоперационной анальгезии значительно уменьшает потребность в опиоидах, снижает риск развития нежелательных реакций последних и повышает удовлетворенность пациентов качеством обезболивания. Целесообразно использование в составе мультимодальной анальгезии и центральных миорелаксантов, обладающих анальгезирующими свойствами, например тизанидина и орфенадрин.

В статье обсуждаются фармакологические свойства фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин (Неодолпасе®), ее преимущества перед монотерапией отдельными ингредиентами и результаты клинических исследований данной комбинации при болевых спинальных синдромах и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острая боль; скелетно-мышечная боль; послеоперационная боль; нестероидные противовоспалительные препараты; центральные миорелаксанты; диклофенак; орфенадрин; фиксированная комбинация.

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов; sergey.k.zyryanov@gmail.com

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Затолочина КЭ. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин в лечении острых болевых синдромов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):100-104.

The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E.

*Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russia,
 Moscow, Russia
 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198*

Acute pain, especially musculoskeletal and postoperative pain, is widespread pathology associated with quality of life deterioration, temporary disability, a tendency to relapse, and, in some cases, chronicity, so the timely and adequate treatment of this condition is important, including from the point of view of the prevention of serious medical, social, and economic consequences.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered as first choices in modern guidelines for the treatment of musculoskeletal pain. Centrally acting muscle relaxants and their combinations with NSAIDs are also the basic component of dorsalgia treatment. However, the evidence base is available only for individual muscle relaxants, for orphenadrine in particular. The incorporation of NSAIDs as part of multimodal postoperative analgesia considerably reduces the need for opioids, lowers the risk of developing adverse reactions of the latter, and enhances patient satisfaction with the quality of pain relief. Centrally acting muscle relaxants having analgesic properties, for example tizanidine and orphenadrine, would be appropriate for use as part of multimodal analgesia.

The paper discusses the pharmacological properties of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse®), its advantages over monotherapy with individual ingredients, and the results of clinical trials of this combination in spinal pain syndromes and in the post-operative period.

Keywords: acute pain; musculoskeletal pain; postoperative pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; centrally acting muscle relaxants; diclofenac; orphenadrine; fixed combination.

Contact: Sergey Kensarinovich Zyryanov; sergey.k.zyryanov@gmail.com

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):100-104.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-100-104

Боль остается важной медицинской и социальной проблемой. Только в пяти европейских странах около 49 млн человек страдают болевыми синдромами, а 11,2 млн испытывают сильную боль, ухудшающую качество жизни, снижающую работоспособность и ассоциирующуюся со значительными расходами системы здравоохранения [1]. Острая боль отмечается примерно в 2 раза чаще, чем хроническая [2]. К числу лидирующих видов боли относятся скелетно-мышечная и послеоперационная [2–4].

Боль в нижней части спины находится на 6-м месте среди основных причин глобального бремени заболевания, а по показателю «годы жизни, прожитые с инвалидностью», занимает 1-е место среди 291 патологии [5, 6], обуславливая 75–85% дней общей нетрудоспособности [7]. У пациентов с острой болью в нижней части спины, не восстановившихся в течение 3 мес, наблюдается тенденция к ее хроническому течению и рецидивированию [8, 9].

Послеоперационная боль развивается приблизительно у 80% пациентов [10] и приводит к многочисленным неблагоприятным исходам, включая легочные осложнения, послеоперационную когнитивную дисфункцию, увеличение сроков госпитализации, повторные госпитализации и хронизацию боли [11, 12]. При этом эффективный контроль боли в остром периоде не только повышает комфорт и мобильность пациента, уменьшает продолжительность госпитализации, но и снижает риск развития хронической боли [13, 14].

Современные рекомендации по фармакотерапии острой скелетно-мышечной боли

В качестве препарата выбора для стартовой терапии скелетно-мышечной боли долгое время рассматривался парацетамол, однако в последние годы эта рекомендация была пересмотрена, так как показано, что при острой боли в спине парацетамол в дозе 4 г/сут в течение 1–12 нед не превосходит по эффективности плацебо [15, 16], а его преимущества перед нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с точки зрения безопасности в этой дозе практически утрачиваются [17].

В качестве препаратов выбора в современных рекомендациях указаны НПВП [16, 18, 19]. Эффективность НПВП одинакова у пациентов с болью в шее или в нижней части спины (как с радикулопатией, так и без нее) и сопоставима с таковой миорелаксантов [20]. НПВП уменьшают не только скелетно-мышечную боль, но и связанную с ней инвалидизацию [21].

Плацебо-контролируемых исследований опиоидных анальгетиков при острой боли в нижней части спины не проводилось, поэтому их эффективность при данном состоянии не доказана [22]. Опиоидный кризис, разразившийся в последние годы в США, показал, что негативные последствия применения препаратов этой группы с точки зрения риска возникновения нежелательных реакций (НР), в том числе с летальными исходами, и потенциала развития зависимости существенно выше, чем предполагали ранее, поэтому применения опиоидов при неонкологической боли по возможности следует избегать [23, 24]. В связи с недоказанным эффектом не рекомендуется использование антидепрессантов и антиконвульсантов [16, 18]. Напротив, миорелаксанты рассматриваются в качестве базового компонента лечения дорсалгии. В российском

консенсусе по ведению пациентов с болью в спине короткие курсы миорелаксантов рекомендованы пациентам с признаками выраженного мышечного спазма и неэффективностью монотерапии НПВП [19]. В американских рекомендациях они приведены наряду с НПВП в качестве препаратов выбора [16]. Метаанализ 5 клинических исследований показал, что небензодиазепиновые миорелаксанты позволяют существенно уменьшить время до облегчения острой боли в нижней части спины [25]. Однако эти данные нельзя экстраполировать на всю группу центральных миорелаксантов, так как достаточно убедительные доказательства имеются лишь для кариспродола, циклобензаприна, тизанидина и орфенадрина [26]. Применение комбинации миорелаксантов и НПВП при боли в спине и шее ассоциируется с более быстрым и выраженным уменьшением боли и мышечного спазма по сравнению с монотерапией ее компонентами при минимальном риске развития НР [3, 26–30].

Современные рекомендации по лечению послеоперационной боли

Методом выбора послеоперационного обезболивания в настоящее время является мультимодальная анальгезия — одновременное применение двух или более анальгетиков с разным механизмом действия, оказывающих синергический эффект [12, 31]. Назначение комбинации лекарственных средств с разным механизмом действия позволяет достичь адекватного обезболивания и снизить риск развития НР путем уменьшения доз ингредиентов и ограничения использования опиоидов [31, 32]. Включение НПВП в состав мультимодальной послеоперационной анальгезии приводит к значительному уменьшению потребности в опиоидах, снижению риска развития их НР, повышению удовлетворенности пациентов качеством обезболивания [33]. При отсутствии противопоказаний они могут быть рекомендованы всем пациентам [33, 34]. Помимо НПВП, в состав комбинированной терапии входят парацетамол, местные анестетики, габапентиноиды и другие нейромодулирующие препараты [35]. Доказательные данные разного уровня имеются для антагонистов NMDA-рецепторов, например магния сульфата для внутривенного введения [36], агонистов α_2 -рецепторов клонидина и дексмедетомидина [12], а также некоторых центральных миорелаксантов, обладающих анальгезирующими свойствами, например тизанидина и орфенадрина [37–39].

В раннем послеоперационном периоде предпочтительны инъекционные лекарственные формы обезболивающих средств, так как они оказывают быстрый эффект и не подвергаются первому проходу через печень, что позволяет точно подобрать дозу и снизить риск развития НР [40]. При этом эксперты ВОЗ и профессиональных сообществ рекомендуют отдавать предпочтение фиксированным комбинациям анальгетиков, так как они имеют сбалансированное соотношение отдельных компонентов, позволяют снизить лекарственную нагрузку на пациента, более удобны для применения, способствуют повышению приверженности терапии, а наличие инъекционных лекарственных форм позволяет предотвратить ошибки, связанные с приготовлением раствора [41–43].

Недавно в России была зарегистрирована фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина для внутри-

венного введения (Неодолпассе, раствор для инфузий*), показаниями к применению которой являются лечение постоперационного болевого синдрома, а также острого вертеброгенного болевого синдрома, корешковых и вертеброгенных болей.

Фармакологические свойства и клинические исследования комбинации диклофенака и орфенадрина при острых болевых синдромах

Диклофенак — один из самых мощных ингибиторов синтеза простагландина E₂, превосходящий в молярной концентрации другие НПВП в 3—1000 раз [44]. Он обладает дополнительными механизмами действия и вследствие уникальных фармакодинамических свойств оказывает самый сильный анальгезирующий эффект в своей группе [44—46]. Инъекционный диклофенак широко применяют для лечения острых скелетно-мышечных и постоперационных болевых синдромов, в том числе в составе мультимодальных схем обезболивания [47—49].

Орфенадрин — препарат с разнообразными фармакологическими свойствами и механизмами действия. По химической структуре и механизмам действия он близок к антигистаминному препарату дифенгидрамину [50], ненаркотическому анальгетику нефопаму [51] и местному анестетику лидокаину [52]. Орфенадрин блокирует NMDA-рецепторы [53], H₁-гистаминовые рецепторы, мускариновые рецепторы, взаимодействует с системой обратного захвата норадреналина [40, 54] и, подобно местным анестетикам, ингибирует натриевые каналы, нарушая проведение нервных импульсов [55]. В эксперименте по мощности и длительности местноанестезирующего действия он превосходил лидокаин [52]. Орфенадрин также обладает слабым седативным эффектом и снижает патологически повышенный тонус скелетной мускулатуры, не оказывая влияния на нормальный тонус и произвольные движения [26].

Сочетание фармакодинамических свойств орфенадрина с хорошим проникновением через гематоэнцефалический барьер обуславливает его терапевтический эффект при острых и хронических воспалительных и невропатических болевых синдромах, включая послеоперационную боль, боль в плече, шее, нижней части спины, радикулопатии, головную боль напряжения и др. [39, 54—57]. Это обуславливает его широкое применение. Только в США для лечения острой боли в спине его ежегодно получают более 250 тыс. пациентов отделений неотложной помощи [58].

Эффективность орфенадрина повышается в комбинации с парацетамолом или диклофенаком [39, 54, 57, 59, 60].

При совместном применении орфенадрина с диклофенаком наблюдается аддитивный анальгезирующий эффект, что подтверждается результатами целенаправленного сравнительного исследования фиксированной комбинации с монотерапией ее ингредиентами [54]. Высокая эффективность инфузий комбинации диклофенака и орфенадрина была продемонстрирована при болевых спинальных синдромах, остеоартрите, внесуставном ревматизме, остеопорозе и в послеоперационном периоде [57]. При послеоперационной боли комбинация диклофенака и орфенадрина превосходила по эффективности инъекционный парацетамол [59], трамадол [60] и пироксикам [61]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 120 пациентов, перенесших одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и получающих контролируемую пациентом анальгезию, показано, что инфузия препарата Неодолпассе® позволяет снизить потребность в опиоидных анальгетиках примерно на 30% при сохранении адекватной анальгезии и безопасности терапии [40]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем больных, перенесших артроскопию коленного сустава (n=119), применение Неодолпассе® приводило к снижению потребности в других анальгетиках, а также уменьшению интенсивности боли и частоты побочных эффектов по сравнению с применением пироксикама [61]. В группе Неодолпассе® даже пациенты с наиболее выраженной болью, а также получавшие анальгезию в течение более короткого времени были удовлетворены терапией.

Хорошая переносимость препарата показана в клинических и фармакоэпидемиологических исследованиях. В рандомизированных исследованиях наиболее часто отмечались сухость во рту и головокружение, а также временное снижение остроты зрения и несерьезные НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [54, 56, 60, 61]. В реальной медицинской практике при 7-дневном курсе лечения НР, преимущественно со стороны ЖКТ, наблюдались у 3,1% пациентов [57]. Более 90% больных с артрозом коленного или тазобедренного сустава, прошедших 10-дневный курс лечения фиксированной комбинацией диклофенака и орфенадрина, оценивали переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую» [56].

Таким образом, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе®) является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения острой скелетно-мышечной и послеоперационной боли, позволяющим существенно снизить потребление опиоидных анальгетиков и повысить безопасность анальгезии.

ЛИТЕРАТУРА

- Allegri M, Clark MR, De Andres J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Feb;78(2):222-35. Epub 2011 Nov 18.
- Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr. Treating acute pain in light of the chronification of pain. *Pain Manag Nurs.* 2014 Mar;15(1):380-90. doi: 10.1016/j.pmn.2012.07.004. Epub 2012 Aug 25.
- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015 Feb;90(2):284-99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
- Binder A. The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash. *Eura Medicophys.* 2007 Mar;43(1):79-89.
- Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):968-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428. Epub 2014 Mar 24.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
7. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15 Suppl 2:S192-300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
8. Heuch I, Foss IS. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother.* 2013 Jun;59(2):127. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70166-8.
9. Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, Refshauge KM. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ.* 2003 Aug 9;327(7410):323. doi: 10.1136/bmj.327.7410.323
10. Stasiowska MK, Ng SC, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Oct;76(10):570-5. doi: 10.12968/hmed.2015.76.10.570.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012 Feb;116(2):248-73. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
12. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. The Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.* 2017 Oct;116(5):583-591. doi: 10.1002/jso.24814.
13. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Oct;32(10):725-34. doi: 10.1097/EJA.0000000000000319.
14. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 5;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8.
15. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
16. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):480-492. doi: 10.7326/M16-2458.
17. Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x.
18. Schreijenberg M, Koes BW, Lin CC. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care – is there a need to change? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Feb;12(2):145-157. doi: 10.1080/17512433.2019.1565992.
19. Верткин АЛ, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия.* 2018;(2):24-32. [Vertkin AL, Karateev AE, Kukushkin ML, et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (Clinical recommendations). *Терапия.* 2018;(2):24-32. (In Russ.)].
20. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J.* 2016;25(1):34-61. doi: 10.1007/s00586-015-3891-4.
21. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
22. Abdet Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
23. Vadivetu N, Kai AM, Kodumudi V, et al. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 23;22(3):16. doi: 10.1007/s11916-018-0670-z.
24. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2017 Feb;20(2S):S3-S92.
25. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907.
26. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Pain Symptom Manage.* 2004 Aug;28(2):140-75. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002.
27. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252.
28. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician.* 2008 Aug 1;78(3):365-70.
29. Kjaer P, Kongsted A, Hartvigsen J, et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *Eur Spine J.* 2017;26(9):2242-2257. doi: 10.1007/s00586-017-5121-8.
30. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
31. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(2):121-128. doi: 10.1055/s-0038-1676477.
32. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *HSS J.* 2019;15(1):57-65. doi: 10.1007/s11420-018-9652-2.
33. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
34. Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, et al. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012;114(2):393-406. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823d0b45.
35. Yoo JS, Ahn J, Buvanendran A, Singh K. Multimodal analgesia in pain management after spine surgery. *J Spine Surg.* 2019;5(Suppl 2):S154-S159. doi: 10.21037/jss.2019.05.04.
36. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Perioperative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2013 Jan;68(1):79-90. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x. Epub 2012 Nov 1.
37. Yazicioglu D, Caparlar C, Akkaya T, et al. Tizanidine for the management of acute postoperative pain after inguinal hernia repair: A placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(3):215-22. doi: 10.1097/EJA.0000000000000371.
38. Fry EN. Orphenadrine and postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1978 Feb;50(2):205. doi: 10.1093/bja/50.2.205-a.
39. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res.* 1991 Mar-Apr;19(2):71-87. doi:10.1177/030006059101900201.
40. 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):526-34. doi: 10.1007/s10354-010-0829-7.
41. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1165-1173. doi: 10.1080/03007995.2017.1310092.
42. Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, Wertheimer AI. Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(10):1697-708. doi: 10.1517/14656566.4.10.1697.
43. O'Brien J, Pergolizzi J, van de Laar M, et al. Fixed-dose combinations at the front line of multimodal pain management: perspective of the nurse-prescriber. *Nursing: Research and Reviews.* 2013 Feb;2013(3):9-22. doi: 10.2147/NRR.S36876.
44. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1988 Mar;35(3):244-85. doi: 10.2165/

00003495-198835030-00004.

45. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1715-31. doi: 10.1185/03007995.2010.486301.
46. Bushuven S, Heise D, Bolbrinker J. Diclofenac update – Part 1: Pharmacology and comparison with other drugs. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2014;49(10):588-98. doi: 10.1055/s-0034-1395170.
47. Howard ML, Isaacs AN, Nisly SA. Continuous Infusion Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Perioperative Pain Management. *J Pharm Pract.* 2018;31(1):66-81. doi: 10.1177/0897190016665539.
48. George NE, Gurk-Turner C, Etcheson JJ, et al. The Addition of Diclofenac to a Multimodal Pain Control Regimen Decreases Postoperative Pain and Opioid Consumption. *Surg Technol Int.* 2017 Dec 22;31:346-351.
49. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 28;8:CD012498. doi: 10.1002/14651858.CD012498.pub2.
50. Abd-El salam S, El-Kalla F, Ali LA, et al. Pilot study of orphenadrine as a novel treatment for muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(3):422-427. doi: 10.1177/2050640617731261.
51. Fernandez-Sanchez MT, Diaz-Trelles R,

- Groppetti A, et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids.* 2002; 23(1-3):31-6. doi: 10.1007/s00726-001-0106-6.
52. Chen YW, Tzeng JI, Chen YC, et al. Intrathecal orphenadrine elicits spinal block in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2014 Nov 5;742:125-30. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.035. Epub 2014 Sep 6.
53. Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, et al. Orphenadrine is an uncompetitive n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *J Neural Transm Gen Sect.* 1995;102(3):237-46. doi: 10.1007/bf01281158.
54. Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: a placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs in R&D.* 2005;6(4):189-99. doi: 10.2165/00126839-200506040-00001.
55. Desaphy JF, Dipalma A, De Bellis M, et al. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. *Pain.* 2009 Apr;142(3):225-35. doi: 10.1016/j.pain.2009.01.010. Epub 2009 Feb 12.
56. Uitz E, Aglas F, Wurm A, Rainer F.

- Diclofenac/orphenadrine infusion therapy in patients with active arthrosis. *Wien Med Wochenschr.* 1998;148(7):179-82.
57. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders. *Acta Med Austriaca.* 1998;25(3):86-90.
58. Friedman BW, Cisewski D, Irizarry E, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med.* 2018 Mar; 71(3):348-356.e5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.09.031. Epub 2017 Oct 28.
59. Grecu I, Muresan A, Nicolau M, Grintescu I. Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(37):236-7. doi: 10.1097/00003643-200606001-00851.
60. Borsodi M, Nagy E, Darvas K. Diclofenac/orphenadrine as a combined analgesic in post-operative relief of pain. *Orv Hetil.* 2008;149(39):1847-52. doi: 10.1556/OH.2008.28419.
61. Malek J, Nedelova I, Lopourova M, et al. Diclofenac 75 mg. and 30 mg. orphenadrine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2004;71(2):80-3.

Поступила 10.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Фрезениус Каби». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.