

Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника

© А.В. АМЕЛИН¹, В.А. БАЛЯЗИН², О.С. ДАВЫДОВ³, С.К. ЗЫРЯНОВ⁴, Д.В. КИСЕЛЕВ⁵, О.В. КУРУШИНА⁶, Л.А. МЕДВЕДЕВА⁷, Н.М. ТЕРЕШЕНКО¹, В.А. ШИРОКОВ⁸, М.Л. КУКУШКИН³, Н.Н. ЯХНО⁹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁷ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты Российского мультицентрового статистического исследования **NEODOLEX** эффективности и переносимости препарата Неодолпассе, представляющего собой фиксированную комбинацию нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенака (75 мг) и мышечного релаксанта центрального действия орфенадрин (30 мг) при лечении острого болевого синдрома у пациентов с неспецифической болью в спине (НБС) и радикулопатией (РП). Проведенное исследование показало, что внутривенные инфузии Неодолпассе приводят к быстрому (через 24 ч) и значительному (более 50%) регрессу болевого синдрома у 94% пациентов. В зависимости от кратности введения Неодолпассе дополнительное применение других анальгетиков потребовалось у 21—35% пациентов с НБС и у 11—17% пациентов с РП. Обсуждаются потенцирующие и аддитивные взаимодействия диклофенака и орфенадрин, позволяющие добиваться эффективного обезболивания при использовании данной фиксированной комбинации. Отмечена хорошая переносимость двухдневного курса терапии и высокая оценка пациентами проведенного лечения.

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в спине, радикулопатия, анальгезия, диклофенак, орфенадрин, фиксированная комбинация, комбинация НПВП и мышечного релаксанта.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Амелин А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>

Балязин В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Давыдов О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Зырянов С.К. — <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Киселев Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Медведева Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>

Терешенко Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

Шировков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Яхно Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Автор, ответственный за переписку: Давыдов О.С. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Амелин А.В., Балязин В.А., Давыдов О.С., Зырянов С.К., Киселев Д.В., Курушина О.В., Медведева Л.А., Терешенко Н.М., Широков В.А., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Российское мультицентровое исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин при острой неспецифической боли и радикулопатии шейного и поясничного отделов позвоночника. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):33–41. <https://doi.org/10.17116/pain20222001133>

Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief

© A.V. AMELIN¹, V.A. BALYAZIN², O.S. DAVYDOV³, S.K. ZYRYANOV⁴, D.V. KISELEV⁵, O.V. KURUSHINA⁶, L.A. MEDVEDEVA⁷, N.M. TERESHCHENKO¹, V.A. SHIROKOV⁸, M.L. KUKUSHKIN³, N.N. YAKHNO⁹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

⁴Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;

⁵Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁷Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁸Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the result NEODOLEX study. It was Russian multicenter statistical efficacy and tolerability observation of Neodolpasse which is a fixed combination of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac (75 mg) and the muscle relaxant orphenadrine (30 mg) for acute nonspecific back pain and radiculopathy treatment.

The study has showed Neodolpasse infusions lead to the fast (after 24 hours) and significant pain regression (more than 50%) in 94% of patients.

Depending on the frequency of Neodolpasse use, additional application of other analgesics was required in 21—35% of patients with acute nonspecific back pain and 11—17% of patients with radiculopathy.

Keywords: acute nonspecific back pain, radiculopathy, analgesia, Diclofenac, Orphenadrine, fixed combination, combination of NSAIDs and muscle relaxant.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Amelin A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>

Balyazin V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Davydov O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Zyryanov S.K. — <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Kiselev D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Medvedeva L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>

Tereshchenko N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

Shirokov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Yakhno N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Corresponding author: Davydov O.S. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, Zyryanov SK, Kiselev DV, Kurushina OV, Medvedeva LA, Tereshchenko NM, Shirokov VA, Kukushkin ML, Yakhno NN. Russian multicenter study of fixed combination of diclofenac and orphenadrine its efficacy and tolerance of in acute non-specific pain and radiculopathy relief. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):33–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222001133>

Введение

Болевые синдромы в области спины и шеи признаются одной из значимых медицинских и социальных проблем современного общества. Предполагается, что в течение жизни хотя бы один эпизод боли в спине испытывают 84% населения мира [1, 2]. Результаты эпидемиологического исследования, полученные на основании опроса более 46 тыс. жителей Европы, свидетельствуют о том, что хронической болью в спине без уточнения локализации страдают 24% населения, болью в поясничной области — 18% населения, а болью в шее — 8% населения [3]. По данным другого исследования, до 23% населения испытывали хроническую боль в спине, которая сопровождалась значимым ограничением повседневной жизнедеятельности, включая временную или стойкую нетрудоспособность [4]. В исследовании

глобального бремени болезней, в котором анализировалась заболеваемость в 188 странах мира, в том числе в России, показано, что боль в спине занимает первое место среди всех медицинских причин, приводящих к стойкому ухудшению качества жизни [5].

В России хроническая боль в спине имеет характер «молчаливой эпидемии», что еще раз подтвердило исследование, проведенное Российским обществом по изучению боли (РОИБ) при участии Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ) в 2021 г. Так, в ходе всероссийского (более 80 регионов) телефонного опроса порядка 16% респондентов указали на наличие хронической боли в области поясницы [6]. Учитывая высокую популяционную распространенность, пациенты с болью в спине составляют значимую долю среди всех больных, обратившихся за амбулаторной помощью в первичном звене здра-

воохранения России. По данным ряда наблюдательных исследований, проведенных как в Москве, так и в 61 городе России, около 25% пациентов, обратившихся в поликлиники, это пациенты с болью в спине. При этом наибольшая нагрузка возникает на приеме у терапевта и невролога: эти пациенты составляют до 50% от всех обратившихся с болью, а у ревматолога и хирурга — до 25% [7, 8].

Наиболее частыми анатомическими источниками боли в спине и шее являются мышцы спины и области шеи, их сухожилия и связки, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, межпозвонковый диск. Боль в спине и шее расценивают как скелетно-мышечную (неспецифическую) боль, если не обнаруживаются повреждения спинномозгового корешка (радикулопатия) и поясничный стеноз, а также нет других специфических причин боли (такие как перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение или другие заболевания) [9–11]. Известно, что специфические причины составляют порядка 4–6% от всех случаев боли в спине и шее, при этом радикулопатия и поясничный стеноз преобладают, например, в амбулаторном звене одного из регионов Швеции доля таких пациентов — 64% среди пациентов с болью в спине специфического генеза [12]. Из ряда других, более ранних исследований известно, что заболеваемость пояснично-крестцовой радикулопатией в течение жизни составляет 2–5% [13, 14].

Современные стратегии терапии острой неспецифической боли в спине и шее, как и радикулопатии, обязательно предусматривают предотвращение хронизации болевого синдрома, что предполагает учет и модификацию различных факторов риска: психологических (стресс, тревога, депрессия, катастрофизация, неадаптивное поведение), социальных (профессиональная неустойчивость, поддержка пассивного поведения членами семьи) и медицинских (неоптимальное лечение, соматические заболевания, тяжесть структурных повреждений и т.д.) [15–19].

Положение о необходимости адекватного купирования острой боли и, соответственно, о профилактике перехода острой боли в хроническую отражено в большинстве международных и российских рекомендаций по лечению неспецифической боли в спине и радикулопатии. В качестве средств первой линии фармакотерапии рассматриваются прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и мышечные релаксанты центрального действия, в ряде документов предлагается использовать в качестве коанальгетиков витамины группы В [18–23].

Не так давно в России для лечения острого вертеброгенного болевого синдрома, корешковых болей, а также послеоперационной боли был зарегистрирован препарат Неодолпасе, предназначенный для внутривенного введения. Он представляет собой фиксированную комбинацию эффективного и быстродействующего НПВП диклофенака (75 мг) и миорелаксанта центрального действия орфенадрин (30 мг) [24]. Диклофенак — ЦОГ-ингибитор, рассматривается как «золотой стандарт» в лечении скелетно-мышечной боли, в том числе боли в спине, а в многочисленных публикациях, посвященных препарату орфенадрин, описывается его самостоятельное обезболивающее действие, реализуемое через дофаминергическую и гистаминергическую антиноцицептивные системы ЦНС, а также посредством ингибирования постсинаптических NMDA-рецепторов и Na^+ 1.8 каналов периферических нервов [25–27]. Сравнение Неодолпасе с его отдельными компонентами, использовавшимися в качестве монотера-

пии, продемонстрировало большую эффективность именно фиксированной комбинации, что, вероятно, достигается за счет потенцирования центральных антиноцицептивных эффектов диклофенака и орфенадрин, а не простой суммацией действия каждого из них [28]. В то же время исследования эффективности Неодолпасе при болях в спине немногочисленны [26, 27, 29].

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности препарата Неодолпасе (фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин) у пациентов с острой неспецифической болью в шее и пояснице, а также у пациентов с острой болевой шейной и поясничной радикулопатией.

Для достижения поставленной цели было запланировано последовательное решение нескольких задач:

1. Провести сравнительную оценку эффективности и переносимости двух схем применением Неодолпасе с однократным и двукратным введением препарата в течение суток у пациентов с неспецифической болью в спине и болевой радикулопатией.
2. Оценить долю пациентов с нейропатической болью у пациентов с радикулопатией, до и после терапии препаратом Неодолпасе.
3. Проанализировать удовлетворенность пациентов лечением болевого синдрома с применением Неодолпасе.
4. Изучить необходимость и потребность в дополнительном обезболивании при однократном и двукратном применении Неодолпасе.
5. Оценить характер и частоту возникновения нежелательных эффектов Неодолпасе.

Материал и методы

Статистическое наблюдательное исследование **NEODOLEX** проводилось с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г. в Волгограде, Екатеринбурге, Москве, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Ярославле.

Для наблюдения были отобраны 317 пациентов (180 мужчин и 137 женщин) в возрасте от 18 до 80 лет с острой неспецифической болью в спине и шее, шейной и поясничной радикулопатией. В исследование включались пациенты с длительностью боли/обострения, не превышающей 3 мес, с одним из следующих диагнозов согласно МКБ-10: цервикалгия (M54.2) — 29 человек, цервикокраниалгия (M53.0) — 26 человек, цервикобрахиалгия (M53.1) — 36 человек, люмбагия (M54.5) — 43 человека, радикулопатия шейная (M50.1) — 40 человек, радикулопатия поясничная (M51.1) — 98 человек. У всех пациентов использовался единый протокол обследования и оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, проводился неврологический и невроортопедический осмотр, исследовались кровь и моча в рамках стандартной клинической практики. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника проводилась по показаниям пациентам с радикулопатией, миелопатией и при подозрении на специфическую природу боли («красные флажки»), две последние группы пациентов в исследование не включались. До включения пациента в исследование врач принимал решение о назначении препарата Неодолпасе с учетом наличия/отсутствия противопоказаний к его применению. Дизайн исследования (рис. 1) предполагает деление пациентов на группу А (неспецифическая



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

боль в спине — 179 пациентов) и группу В (радикулопатия — 138 пациентов).

Исследуемый препарат Неодолпассе (диклофенак натрия 75 мг + орфенадрин цитрат 30 мг), раствор для инфузий 250 мл вводился внутривенно капельно в течение 1,5–2 ч; при этом до введения, во время инфузии, а также после нее осуществлялся мониторинг артериального давления, частоты пульса, а также возможных нежелательных реакций, связанных с введением препарата.

В зависимости от интенсивности боли и выраженности обезболивающего эффекта после первого введения препарата пациенты получали Неодолпассе либо один раз (подгруппы А1 и В1), либо два раза (подгруппы А2 и В2) в сутки (с интервалом 8–12 ч) на протяжении 24–48 ч (рис. 1).

Интенсивность болевого синдрома измерялась с помощью 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в подгруппах с однократным введением (А1, В1) исходно, через 1; 4; 24 ч после каждой инфузии. У пациентов с двукратным введением (подгруппы А2, В2) интенсивность болевого синдрома по ВАШ оценивалась исходно, через 1 и 4 ч после первого введения, перед вторым введением в 1-й и 2-й дни, через 4 ч после второго введения в эти дни и через 24 ч после второго введения Неодолпассе во 2-й день (в конце лечения). Конечная оценка анальгетической эффективности препарата проводилась путем подсчета количества человек, у которых в первый день терапии произошло уменьшение болевого синдрома на 50; 75 и 100%. Также оценивалась динамика ВАШ до и после лечения во всех четырех подгруппах.

У пациентов с радикулопатией использовалась валидированная русскоязычная версия Лидской шкалы оценки нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS) [30, 31], которая заполнялась исходно и в конце курса лечения.

В конце курса лечения пациентом заполнялась шкала «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (Patient Global Impression of Change Scale — PGIC), которая предназначена для определения изменения самочувствия пациентов (в том числе с болью в спине) на фоне лечения [32]. Шкала позволяет оценить изменение самочувствия с момента начала текущей терапии и включает 7 градаций изменений — от «без изменений или стало хуже» до «значительно лучше». Больному предлагалось выбрать одну из градаций, результат далее переводился в баллы от 1 до 7. Выбор больными градаций «отчетливо лучше» и «значительно лучше» или балл ≥ 6 расценивался как улучшение самочувствия.

Описательная статистика для количественных данных приводится в виде медианы и 25 и 75% квартилей (Me (Q1; Q3)). Для качественных данных приводятся количество пациентов для данного значения и процент данного значения от общего количества пациентов в виде $N (n \%)$ или $n \%$ (N). Различия между выборками с количественными значениями определялись при помощи критерия Стьюдента или рангового критерия Манна—Уитни; оценка различий количественных показателей в динамике выполнялась с помощью парного критерия Стьюдента или критерия Уилкоксона. Проверка нормальности проводилась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Параметрическая статистика применялась в случаях, когда изучаемые выборки были нормально распределены. Для поиска различий в выборках по качественным атрибутам использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера для малых выборок, а именно: если одна из ожидаемых по методу χ^2 величин была меньше 10. Критический уровень значимости p при проверке гипотез принимали равным 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2019, IBM SPSS 20.0, PAST 4.03.

Результаты

Все 317 пациентов, включенных в исследование, закончили его в полном соответствии с протоколом. Общая характеристика группы пациентов представлена в таблице.

Результаты оценки купирования боли с применением препарата Неодолпассе. Полученные результаты лечения острой неспецифической боли в спине свидетельствуют о высокой эффективности препарата Неодолпассе как средства для ургентной терапии болевого синдрома, независимо от его исходной интенсивности и выбранной схемы лечения (графическая интерпретация результатов лечения боли в исследованных группах пациентов представлена на рис. 2, а и б). Так, в первые 4 ч после инфузии болевой синдром уменьшился наполовину и более от исходного значения у 188 (59,3%) пациентов. При этом сразу после введения препарата уменьшение боли на 50% отметил 61 (19,2%) пациент и через 1 ч — еще 67 (21,1%) пациентов. Наибольшая доля больных, отметивших снижение болевого синдрома на 50% и более в течение первых 4 ч, была в подгруппе А1 — 84 (71,8%) пациента, наименьшая — в подгруппе В2 — 34 (45,3%) пациента ($p < 0,001$).

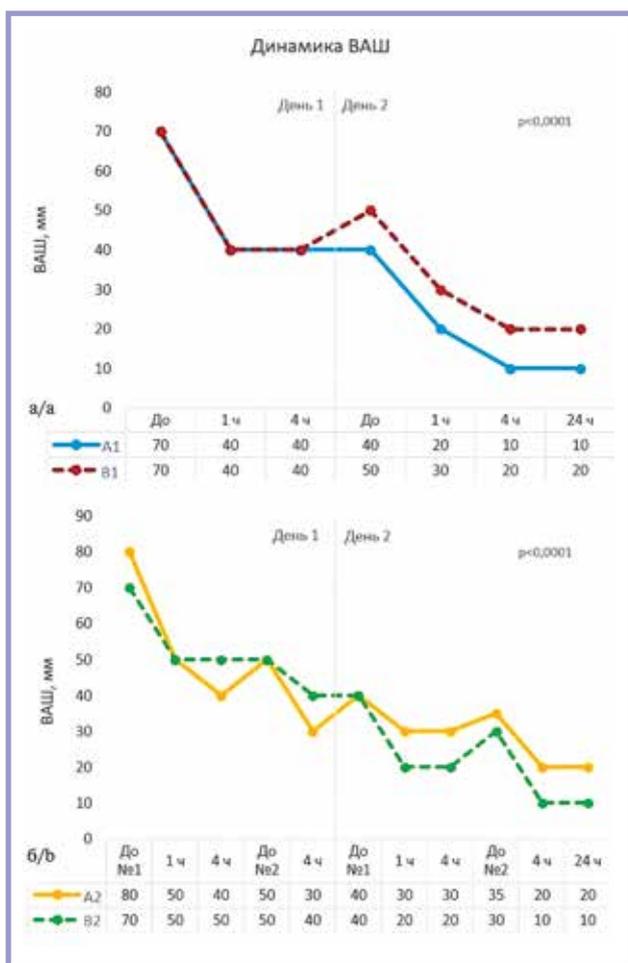


Рис. 2а. Динамика уменьшения интенсивности боли по ВАШ при однократной в сутки инфузии Неодолпассе у пациентов с неспецифической болью в спине (А1) и радикулопатией (В1).

По оси ординат — интенсивность боли по ВАШ; по оси абсцисс — сроки лечения (ч).

Fig. 2a. Dynamics of pain reduction (VAS) with a single daily infusion of Neodolpasse in patients with nonspecific back pain (A1) and radiculopathy (B1).

On Y-axis — pain intensity (VAS); on X-axis — the duration of treatment (hours).

Рис. 2б. Динамика уменьшения интенсивности боли по ВАШ при двукратной в сутки инфузии Неодолпассе у пациентов с неспецифической болью в спине (А2) и радикулопатией (В2).

По оси ординат — интенсивность боли по ВАШ; по оси абсцисс — сроки лечения (ч).

Fig. 2b. Dynamics of pain intensity reduction (VAS) with Neodolpasse twice a day infusions in patients with nonspecific back pain (A2) and radiculopathy (B2).

On Y-axis — pain intensity (VAS); on X-axis — the duration of treatment (hours).

В подгруппе А1 через 24 ч после второй инфузии по данным ВАШ отмечено достоверное снижение интенсивности боли на 85,7% по сравнению с исходным периодом (с 70 до 10 мм) ($p < 0,0001$) (рис. 2, а).

Сходные высокие результаты обезболивания получены у 62 пациентов из подгруппы А2, у которых были исходно более выраженные показатели интенсивности боли по ВАШ (80 мм) и которым препарат вводился 2 раза в сутки. Уже к концу первых суток лечения показатели по ВАШ у них достоверно снизились по сравнению с исходным периодом, а через двое суток интенсивность боли

уменьшилась на 75,0% (с 80 до 20 мм) ($p < 0,0001$) (рис. 2, б). Досрочно завершили лечение в подгруппах А1 и А2 в связи с полным купированием болевого синдрома 47 человек: 33 — после первого введения, 13 — после второго введения, 1 — после третьего введения препарата.

В результате применения Неодолпассе при шейной и поясничной радикулопатии интенсивность боли по данным ВАШ при однократной в сутки инфузии к концу лечения уменьшилась в подгруппе В1 (63 пациента) на 71,4% (с 70 до 20 мм) ($p < 0,0001$) и при двукратном в сутки введении препарата в подгруппе В2 (75 пациентов) на 85,7% (с 70 до 10 мм) ($p < 0,0001$) (рис. 2, б). Досрочно завершили лечение 38 человек: после первого введения — 6 человек, после второго введения — 11 человек, после третьего введения — 21 человек.

Результаты оценки по опроснику LANSS до и после терапии Неодолпассе. У пациентов с радикулопатией показатели LANSS ≥ 12 баллов зарегистрированы у 90 (65%) пациентов обеих подгрупп (В1 и В2) (таблица). Через два дня применения Неодолпассе доля пациентов с LANSS ≥ 12 баллов сократилась до 34 пациентов (на 63%). Медиана шкалы LANSS в подгруппах В1 и В2 исходно была равна 16,5 (12; 12) балла, а к концу лечения снизилась до 11 (0; 0) баллов ($p < 0,0001$).

Оценка потребности в дополнительном обезболивании. Использование дополнительной анальгезии в подгруппе А1 в первые сутки лечения понадобилось 35% пациентов, а в подгруппе А2 — 21% пациентов ($p = 0,036$). У пациентов с радикулопатией дополнительная анальгезия потребовалась 11,1% пациентов подгруппы В1 и 17,3% пациентов подгруппы В2 ($p = 0,5$). В качестве дополнительного обезболивания применялись парацетамол, габапентин, прегабалин в индивидуальных дозировках.

Оценка результатов лечения по шкале PGIC. Среди всех 317 участников исследования 186 человек (58,7%) оценили эффективность проведенного лечения по шкале PGIC как высокую и очень высокую («отчетливо лучше» и «значительно лучше» или ≥ 6 баллов). В подгруппе А1 такую оценку дали 77 (65,8%) пациентов, в подгруппе А2 — 42 (67,7%) пациента, в подгруппе В1 — 29 (46,0%) пациентов и в подгруппе В2 — 38 (50,7%) пациентов.

Оценка безопасности и переносимости терапии. Переносимость внутривенных инфузий Неодолпассе была хорошей и отсутствие каких-либо нежелательных эффектов отмечено у 225 (71%) пациентов. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) сразу после инфузии зафиксированы кратковременные (несколько минут) головокружение, слабость, сонливость у 46 (14,5%) пациентов, со стороны сердечно-сосудистой системы у 28 (8,8%) пациентов отмечались незначительное повышение (максимально до 150 мм рт.ст. у 2 пациентов) и снижение (максимально до 110 мм рт.ст. у 3 пациентов) систолического артериального давления, тахикардия (максимально до 100 уд/мин у 3 пациентов), со стороны ЖКТ у 18 (5,7%) пациентов были жалобы на изжогу, вздутие живота, снижение аппетита. У больных старшей возрастной группы (> 65 лет) нежелательные реакции регистрировались в 30,4% случаев, а в возрасте 18–65 лет — в 28,8% случаев ($p = 0,6$). Все нежелательные реакции носили транзиторный характер и не повлекли за собой отказа от терапии. Это свидетельствует о хорошей переносимости однодневного и двухдневного курса лечения препаратом Неодолпассе пациентами разных возрастных групп (рис. 3).

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Characteristics of patients participated in the study

Признак	Неспецифическая боль в спине, $n=179$	Радикулопатия, $n=138$	Значение p
Пол	М 102 Ж 77	М 78 Ж 60	0,9
Возраст, лет (Me (Q1; Q3))	41 [32; 53]	48 [35; 59]	<0,05
Возрастной период (%)	18–65 лет: 163 (91,1) 66–80 лет: 16 (8,9)	18–65 лет: 108 (78,3) 66–80 лет: 30 (21,7)	<0,01
Исходная интенсивность боли по ВАШ, мм (Me (Q1; Q3))	70 [50; 50]	70 [40; 40]	0,5
Доля пациентов с баллом по вопроснику LANSS ≥ 12 баллов (%)	—	90 (65,2)	—

Таким образом, результаты исследования **NEODOLEX** показывают, что применение препарата Неодолпассе позволяет добиться снижения интенсивности острой боли в спине и радикулопатии на 50% и более у 94,6% пациентов, при этом у 36,0% из них болевой синдром удается купировать полностью. Эффективность препарата не зависит от исходной интенсивности боли и выбранной схемы лечения, а нежелательные эффекты, наблюдаемые в процессе терапии, не приводят к ее отмене.

Обсуждение

Полученные результаты, говорящие о высокой эффективности применения препарата Неодолпассе у пациентов с острой неспецифической болью в спине, соотносятся с многочисленными данными литературы. Не вызывает сомнений эффективность отдельных компонентов Неодолпассе — диклофенака и орфенадрина. Последний Кокрейновский обзор, в котором проанализировано 32 РКИ различных НПВП с общим числом участников 5356, еще раз подтвердил эффективность и безопасность этой группы препаратов для купирования острой боли в спине [33]. Многочисленные систематические обзоры и метаанализы по оценке эффективности различных по механизмам действия мышечных релаксантов достоверно подтверждают эффективность миорелаксантов небензодиазепинового ряда (в том числе орфенадрина) в качестве средства для эффективного купирования острой боли в пояснице в комбинации с НПВП или в качестве самостоятельных средств [34–37].

По мнению ряда специалистов, использование фиксированных комбинаций анальгетиков, в том числе НПВП, и мышечных релаксантов повышает эффективность и приверженность терапии, так как они имеют сбалансированное соотношение доз отдельных компонентов, доказанную в клинических исследованиях эффективность и безопасность, позволяют снизить лекарственную нагрузку на пациента и более удобны для применения [38–41]. Объективным подтверждением вышесказанного являются ранее проведенные за рубежом исследования эффективности и безопасности внутривенных инфузий фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина при лечении болевых синдромов, возникших вследствие травм позвоночника, его дегенеративных и воспалительных заболеваний, остеоартритах, мышечных повреждениях воспалительного и травматического генеза, и в послеопера-

ционном периоде у пациентов с ортопедической патологией [26, 27, 29, 42–44]. Многочисленные сравнительные исследования эффективности различных лекарственных форм НПВП не выявили существенного преимущества какого-либо пути введения этого класса лекарственных средств при лечении различных болевых синдромов. Только внутривенный путь применения НПВП доказал свое преимущество у пациентов с выраженным болевым синдромом [45, 46].

Вызывают определенный оптимизм результаты применения препарата Неодолпассе у пациентов с радикулопатией. Например, как при однократном, так и при двукратном введении интенсивность боли значительно снизилась: на 71,4 и 85,7% соответственно. Следует подчеркнуть, что с позиций доказательной медицины эффективность как НПВП, так и миорелаксантов в лечении радикулопатии остается дискуссионной. Авторы опубликованного в 2017 г. Кокрейновского обзора 10 РКИ (1651 участник) пришли к неутешительным выводам о том, что НПВП практически не отличаются по эффективности от плацебо в купировании болевого синдрома при радикулопатии, но в большей степени, чем плацебо, улучшают нарушенные функции. В то же время в отдельных плацебо-контролируемых исследованиях была доказана эффективность различных НПВП, в том числе диклофенака (150 мг/сут) и др. [47, 48]. В отношении центральных миорелаксантов в двух систематических обзорах подчеркивается, что отсутствуют публикации, доказывающие эффективность применения этих лекарственных средств при радикулопатии [36, 37]. Тем не менее и НПВП, и центральные миорелаксанты являются препаратами первого выбора для лечения радикулопатии согласно ряду международных и Российских рекомендаций [19, 21, 23]. Кроме того, ряд рекомендаций предполагает назначение антиконвульсантов габапентиноидов, эффективность которых в купировании боли у пациентов с радикулопатией также была подвергнута сомнению в одном из последних систематических обзоров [49]. Учитывая вышесказанное и принимая во внимание положительные результаты проведенного исследования, использование препарата Неодолпассе позволяет добиться успеха в лечении радикулопатии, особенно у пациентов с высокоинтенсивной болью.

Представляют определенным интересом результаты использования опросника **LANSS** у пациентов с радикулопатией. Было показано, что после лечения препаратом Неодолпассе значительно (на 63%) уменьшилась доля пациентов, имевших нейропатическую боль соглас-

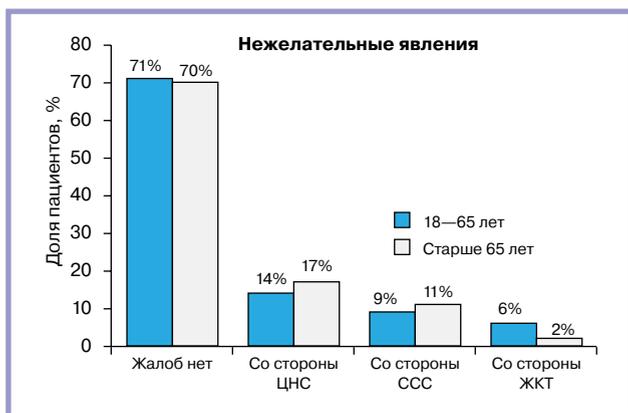


Рис. 3. Переносимость двухдневного лечения острой боли препаратом Неодолпассе пациентами разных возрастных групп.

Fig. 3. Tolerability of two-day treatment of acute pain with Neodolpasse by patients of different age groups.

но этому опроснику. Клинико-метрические свойства использованного опросника LANSS базируются на анализе дескрипторов нейропатической боли, таких как «покалывающая», «стреляющая», «жгучая» боль, «иголки», и симптомов — аллодинии и гипералгезии. Несмотря на то что данное исследование не ставило целью проанализировать влияние терапии на конкретные симптомы или дескрипторы, можно с высокой долей вероятности утверждать, что балл опросника на фоне лечения снижался вследствие исчезновения тех или иных симптомов нейропатической боли. Известно, что сенсорные симптомы являются отражением механизмов поддержания нейропатической боли, а сама по себе острая радикулопатия рассматривается как частое сочетание ноцицептивной и нейропатической боли. Полученное на фоне лечения

препаратом Неодолпассе улучшение состояния пациентов с радикулопатией наиболее рационально объясняется выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием диклофенака (т.е. влиянием на ноцицептивную боль), а также самостоятельным миорелаксирующим и собственным анальгетическим действием орфенадрина (в том числе через потенциальное воздействие на механизмы нейропатической боли).

Проведенная в ходе наблюдения оценка выраженности и частоты нежелательных реакций показала, что терапия препаратом Неодолпассе переносилась хорошо и была безопасной. Нежелательные реакции, отмеченные в ходе наблюдения, описаны в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства и не приводили к отмене терапии. Отмеченный у ряда больных седативный эффект может иметь положительное значение у пациентов с сопутствующей тревогой и инсомнией. Следует отметить хорошую переносимость как однодневного, так и двухдневного курса терапии и высокую оценку пациентами проведенного лечения.

Заключение

Результаты исследования NEODOLEX по оценке эффективности и переносимости препарата Неодолпассе свидетельствуют, что данный препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию 75 мг диклофенака и 30 мг орфенадрина, может эффективно и безопасно применяться для купирования острой неспецифической боли и болевой радикулопатии в спине и шее у пациентов, не имеющих противопоказаний к применению НПВП и миорелаксантов центрального действия.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Walker BF. The prevalence of low back pain: A systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000;13(3):205-217. <https://doi.org/10.1097/00002517-200006000-00003>
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769-781. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028-2037. <https://doi.org/10.1002/art.34347>
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли.* 2015;3-4:11-18. Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on the quality of life in the world and in Russia, according to a global burden of disease research for the period from 1990 to 2013. *Russian Journal of Pain.* 2015;3-4:11-18. (In Russ.).
- Неопубликованные данные. «Изучение хронической боли», отчет по результатам опроса взрослых россиян (18+), ВЦИОМ, Москва, 2021, по заказу РОИБ. Unpublished data. «Study of Chronic Pain», report on the results of a survey of Russian adults (18+), All-Russian Center for the Study of Public Opinion, Moscow, 2021, commissioned by the Russian Society for the Study of Pain. (In Russ.).
- Матросов Д.Н., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Эпидемиология болей в нижней части спины в амбулаторной практике. *Боль.* 2009;4(25):23-28. Matrosov DN, Galushko EA, Erdes ShF. Epidemiology of pain in the lower part of the spine in outpatient practice. *Pain.* 2009;4(25):23-28. (In Russ.).
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли.* 2012;3-4(36-37):10-14. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegina AV. The results of open multicenter study MERIDIAN to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Russian Journal of Pain.* 2012;3-4(36-37):10-14. (In Russ.).
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010;368. Podchufarova EV, Yakhno NN. *Back pain.* M.: GEOTAR-Media; 2010;368. (In Russ.).
- Рациональные подходы и ошибки терапии боли в спине и шее.* В кн.: Неврология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. Скоромца А.А., Амелина А.В. М.: Е-нот; 2019;608. *Rational approaches and errors in the treatment of back and neck pain.* In: Neurology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors. Skoromets A.A., Amelin A.V., eds. M.: E-noto; 2019;608. (In Russ.).
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области.* М. 2018;200. Parfenov VA, Isaikin AI. *Pain in the lumbar region.* M. 2018;200. (In Russ.).

12. Kruse M, Thoreson O. The prevalence of diagnosed specific back pain in primary health care in Region Västra Götaland: A register study of 1.7 million inhabitants. *Prim Health Care Res Dev*. 2021;22:e37. <https://doi.org/10.1017/S1463423621000426>
13. Anderson GBJ. *Epidemiology of spinal disorders*. In: Frymoyer JW, ed. The adult spine: principles and practice. New York: Raven; 1991;110-146.
14. Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Incidence and risk factors of herniated lumbar intervertebral disc or sciatica leading to hospitalization. *J Chronic Dis*. 1987;40(3):251-158.
15. Давыдов О.С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения. *Лечащий врач*. 2017;5:6-10. Davydov OS. Khronizatsiya boli: faktory riska, mekhanizmy i vozmozhnosti preduprezhdeniya. *Lechashchij vrach*. 2017;5:6-10. (In Russ.).
16. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10-16. Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):10-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>
17. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
18. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
19. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15-24. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>
20. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, van Tulder M, Koes BW. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: An updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>
21. *Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 11. (NICE Guideline, No. 59). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562933>
22. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28192789. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
23. 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. *European Spine Journal*. 2018;27(1):60-75. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28429142. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Неодолпассе. Instruction for the drug for medical use Neodolpasse. (In Russ.). <https://grls.rosminzdrav.ru>
25. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Приложение 1):1-29. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(suppl 1):1-29 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
26. Амелин А.В. Фиксированная комбинация орфенадрина и диклофенака как новые возможности мультимодальной терапии боли и мышечного спазма. *Российский журнал боли*. 2019;17(4):50-53. Amelin AV. A fixed combination of orphenadrine and diclofenac, as possibilities of multimodal therapy of pain and muscle spasm. *Russian Journal of Pain*. 2019;17(4):50-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.41>
27. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина в лечении острых болевых синдромов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):100-104. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):100-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-100-104>
28. 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):189-199. PMID: 15991879. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>
29. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskeletalen Krankheiten und Funktionsstörungen [Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders]. *Acta Med Austriaca*. 1998;25(3):86-90. (In German). PMID: 9816400.
30. Bennett M. The LANS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-157. PMID: 11321336. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00482-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00482-6)
31. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Bennett M., Белова Н.В., Чечеткин А.О., Гуша А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANS) в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(3):43-50. Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zaytsev AB, Bennett M, Belova NV, Chechotkin AO, Gushcha AO, Gatina GA, Polekhina NV, Bundhun P, Ashrafvov VM, Piradov MA. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANS) in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(3):43-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50>
32. Elfving B, Lund I, C LB, Boström C. Ratings of pain and activity limitation on the visual analogue scale and global impression of change in multimodal rehabilitation of back pain — analyses at group and individual level. *Disabil Rehabil*. 2016;38(22):2206-2216. Epub 2016 Jan 05. PMID: 26728352. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1116618>
33. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. PMID: 32297973; PMCID: PMC7161726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>
34. Чиба Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А., Парфенов В.А., Чурюканов М.В., Гехт А.Б. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100-113. Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, Parfenov VA, Churyukanov MV, Gekht AB. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):100-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121100>
35. Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245-254. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32279727. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.005>
36. 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;21(2):228-237. Epub 2016 June 22. PMID: 27329976. <https://doi.org/10.1002/ejp.907>
37. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, Wewege MA, Jones MD, Ferraro MC, Leake HB, Rizzo RRN, Schabrun SM, Gustin SM, Day R, Williams CM, McAuley JH. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;374:n1446. PMID: 34233900; PMCID: PMC8262447. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1446>
38. Patel HD, Uppin RB, Naidu AR, Rao YR, Khandarkar S, Garg A. Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. *Pain Ther*. 2019;8(1):121-132. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30652262; PMCID: PMC6513919. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0112-6>

39. Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, Wertheimer AI. Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(10):1697-1708. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.10.1697>
40. O'Brien J, Pergolizzi J, van de Laar M, Mellinghoff H, Morón Merchante I, Nalamachu S, Perrot S, Raffa RB. Fixed-dose combinations at the front line of multimodal pain management: perspective of the nurse-prescriber. *Nursing: Research and Reviews*. 2013;9-22. <https://doi.org/10.2147/NRR.S36876>
41. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, Perrot S, Scarpignato C. 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. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1310092>
42. Friedman BW, Cisewski D, Irizarry E, Davitt M, Solorzano C, Nassery A, Pearlman S, White D, Gallagher EJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med*. 2018;71(3):348-356.e5. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29089169; PMCID: PMC5820149. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.09.031>
43. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, Blasl J, Herzer G, Trimmel H. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(19-20):526-534. Epub 2010 Oct 08. PMID: 20890791. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0829-7>
44. Málek J, Nedlová I, Lopourová M, Stefan M, Kostál R. Diklofenak 75 mg s orfenadinem 30 mg (NEODOLPASSE) versus placebo a piroxicam v pooperační analgezií u artroskopii [Diclofenac 75mg. and 30 mg. orfenadine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2004;71(2):80-83. (In Czech). PMID: 15151094.
45. Nemeč K, Cihal P, Timin E, Kamyar MR, Lemmens-Gruber R. Evidence-based intravenous pain treatment with analgesic infusion regimens. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(5):256-261. PMID: 20533762. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296282>
46. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(1):71-79. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x>
47. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, Roelofs PD, Koes BW, van Tulder MW, Wertli MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD012382. PMID: 27743405; PMCID: PMC6461200. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012382>
48. Dreiser RL, Le Parc JM, Véllicitat P, Llleu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001;50(suppl 1):17-23. PMID: 11339516. <https://doi.org/10.1007/PL00022375>
49. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, Maher CG, Lin CC. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):786-793. PMID: 29970367; PMCID: PMC6028270. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171333>

Поступила

Received

Принята к печати

Accepted