

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA630317>

Применение нового агониста μ_1 -опиоидных рецепторов для экстренного обезболивания в амбулаторной практике: открытое наблюдательное нерандомизированное неконтролируемое исследование

А.Г. Волошин, К.Н. Аветисова, Н.В. Смирнова

Институт лечения боли, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В амбулаторной практике болевой синдром высокой интенсивности может служить препятствием для проведения адекватного обследования и малоинвазивного интервенционного лечения, что диктует необходимость поиска эффективного, безопасного и быстрого обезболивания.

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата тафалгин в качестве экстренной терапии острой боли различной этиологии, сравнить эффективность разных доз тафалгина.

Материалы и методы. В исследование включены 22 пациента с болевым синдромом высокой интенсивности (7 баллов и более по цифровой рейтинговой шкале ЦРШ). Всем пациентам вводили тафалгин однократно подкожно в дозе от 4 до 7 мг и оценивали выраженность и продолжительность анальгетического эффекта, а также переносимость терапии. Дополнительно проведён анализ различия эффективности и безопасности двух доз — 4 и 7 мг — для однократного введения.

Результаты. Средняя интенсивность болевого синдрома в покое до инъекции составила 9 ± 2 балла по ЦРШ, в движении — 9 ± 1 балл. После инъекции тафалгина средняя интенсивность болевого синдрома снизилась до 3 ± 3 балла по ЦРШ ($p < 0,001$), показатели интенсивности боли в покое и в движении оказались идентичными. Время наступления эффекта составило 17 ± 9 минут, средняя продолжительность эффекта — 202 ± 75 минут. Нежелательные явления зарегистрированы у 8 пациентов из 22 (36,4%), все побочные эффекты относились к лёгким, не требовали лечения и разрешились самостоятельно. При сравнении двух разных доз тафалгина интенсивность боли после инъекции снизилась до 6 ± 3 балла в группе 4 мг ($p = 0,16$) и до 2 ± 2 балла в группе 7 мг ($p < 0,001$). Различий во времени наступления эффекта, продолжительности и количестве нежелательных явлений между двумя группами не отмечено.

Заключение. Тафалгин обладает выраженным анальгетическим эффектом в купировании острой боли высокой интенсивности, доза 7 мг в ситуациях острой боли обладает более мощным действием и может считаться предпочтительной для большинства пациентов. Тафалгин в терапевтических дозах обладает благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: острый болевой синдром; тафалгин; обезболивание в амбулаторной практике.

Как цитировать:

Волошин А.Г., Аветисова К.Н., Смирнова Н.В. Применение нового агониста μ_1 -опиоидных рецепторов для экстренного обезболивания в амбулаторной практике: открытое наблюдательное нерандомизированное неконтролируемое исследование // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2024. Т. 18, № 2. С. 101–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA630317>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RA630317>

New μ_1 -opioid receptor agonist for emergency pain relief in outpatient clinic: open observational nonrandomized uncontrolled study

Alexey G. Voloshin, Ksenia N. Avetisova, Natalya V. Smirnova

Pain management institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: High-intensity pain is a common problem in outpatient practice, and adequate examination and interventional treatment may be complicated. An effective, safe, and fast pain relief method should be established.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of the use of the analgesic Tafalgin in the outpatient clinic for relief of intense pain due to various causes and compare the efficacy of different Tafalgin dosages.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-two patients with high-intensity pain (≥ 7 points on a numeric rating scale, NRS) were studied. All patients were administered Tafalgin once subcutaneously; pain relief, duration of the analgesic effect, and side effects were observed. Additionally, the differences in the effectiveness and safety of two different doses (i.e., 4 and 7 mg) were analyzed.

RESULTS: Average pain intensity at rest before the injection was 9 ± 2 points according to NRS, and pain intensity in movement was 9 ± 1 . After Tafalgin injection, average pain intensity decreased to 3 ± 3 points on NRS (pain intensity at rest and in movement were the same). The initial analgesic effect onset time was 17 ± 9 minutes and average duration of the effect was 202 ± 75 minutes. Adverse events (AE) occurred in 8 of 22 patients (36%); all AEs were mild, did not require any treatment, and regressed spontaneously. Differences in efficacy of two Tafalgin doses were noted: after the injection, pain intensity decreased to 6 ± 3 and 2 ± 2 points in the 4 ($p=0.16$) and 7 mg ($p < 0.001$) groups, respectively. No difference was found between the two groups in effect onset time, effect duration, and number of AEs.

CONCLUSION: Tafalgin demonstrated a strong analgesic effect in intense pain relief; the 7 mg dose demonstrated a satisfactory result and should be preferred for most patients suffering high-intensity pain. In therapeutic dosages, Tafalgin is a well-tolerated treatment, and good adherence to medication was noted.

Keywords: acute pain syndrome; Tafalgin; anesthesia in outpatient practice.

To cite this article:

Voloshin AG, Avetisova KN, Smirnova NV. New μ_1 -opioid receptor agonist for emergency pain relief in outpatient clinic: open observational nonrandomized uncontrolled study. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2024;18(2):101–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/RA630317>

ОБОСНОВАНИЕ

Специалист клиники лечения боли на амбулаторном приёме имеет дело с болевыми синдромами разной этиологии, при этом интенсивность их, как правило, выше средней (7 баллов и более по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ)) [1, 2]. Высокая интенсивность боли может сопровождаться вынужденной позой, психомоторным возбуждением, что затрудняет осмотр пациента и может служить серьёзным препятствием для проведения нейровизуализации. Облегчение боли «здесь и сейчас» имеет большое значение для таких пациентов и может непосредственно повлиять на тактику диагностики, лечения, а соответственно, и на прогноз.

Необходимость обеспечения неподвижности пациента в ряде случаев

Наличие радикулярной или интенсивной аксиальной боли, которая не облегчается в положении лёжа, является показанием к проведению нейровизуализации в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [3–5]. Методом выбора является магнитно-резонансная томография (МРТ) ввиду её наибольшей информативности и отсутствия лучевой нагрузки [3, 5]. В случае планирования интервенционного лечения, в том числе эпидуральной инъекции стероидов, проведение магнитно-резонансной томографии рекомендовано в ранние сроки [3]. Необходимым условием для проведения МРТ является соблюдение пациентом неподвижного положения лёжа на спине в течение 20–40 минут, однако для некоторых лиц с интенсивной болью это положение является невыносимым из-за резкого усиления боли. В случае необходимости проведения интервенционного лечения при уже верифицированном источнике боли также возникает необходимость в специфической укладке пациента и сохранении неподвижности во время процедуры — от этого зависят эффективность и безопасность манипуляции.

В таких ситуациях возникает потребность в быстром, эффективном и безопасном обезболивании.

Требования к препарату, используемому в этих целях в амбулаторной практике, мы сформулировали следующим образом:

- простой путь введения (перорально, подкожно, внутримышечно);
- короткий период достижения эффективной концентрации в крови;
- отсутствие серьёзных нежелательных явлений;
- высокий анальгетический эффект;
- отсутствие дополнительных ограничений (приобретение специализированного оборудования, получение лицензии на работу с наркотическими препаратами и т.д.).

Препарат тафалгин как способ решения поставленной задачи

В 2022 году в Российской Федерации зарегистрирован инновационный тетрапептидный препарат тафалгин, который представляет собой высокоспецифичный агонист μ_1 -опиоидных рецепторов, активное вещество — тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид. Выпускается в форме раствора для подкожного введения в ампулах или наполненных шприцах. Молекула действующего вещества работает преимущественно на спинальном уровне, так как именно здесь представленность μ_1 -опиоидных рецепторов является максимальной. Связывание молекулы тафалгина с μ_1 -опиоидными рецепторами приводит к выбросу G-белкового комплекса, действие которого обуславливает закрытие кальциевых и открытие натриевых каналов, снижение продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к уменьшению возбудимости болевых рецепторов и подавлению выброса медиаторов, участвующих в проведении болевого импульса на периферическом уровне. За счёт воздействия на центральные механизмы модуляции боли тафалгин вызывает усиление антиноцицептивной активности и подавление систем восприятия боли [6]. Важными свойствами тафалгина являются высокая аффинность и полная обратимость агонизма к μ_1 -опиоидным рецепторам. В связи с отсутствием активации μ_2 -опиоидных рецепторов на фоне применения тафалгина не развиваются характерные для опиоидов потенциально опасные побочные эффекты, такие как угнетение дыхания, сердечной деятельности и моторики желудочно-кишечного тракта, соответственно, его применение не требует мониторинга жизненно важных функций. Препарат не кумулируется в организме, за счёт чего достигается хорошая переносимость и не формируется привыкание на фоне его регулярного использования; в метаболизме тафалгина не принимают участие цитохромы системы P450, что снижает вероятность межлекарственных взаимодействий. Препарат противопоказан к использованию только при индивидуальной непереносимости компонентов, отравлении обезболивающими, психотропными или снотворными средствами, алкогольной интоксикации, беременности и грудном вскармливании, а также детям до 18 лет. Анальгетический эффект тафалгина сопоставим с таковым перорального морфина, что продемонстрировали результаты многоцентрового контролируемого испытания, посвящённого исследованию эффективности и безопасности тафалгина у пациентов с онкологической болью [7], при этом он значительно превосходит морфин в плане переносимости (частота нежелательных явлений в два раза меньше). В другом исследовании, посвящённом применению тафалгина в послеоперационном периоде у пациентов онкологического и травматолого-ортопедического профиля, также отмечены высокий анальгетический эффект (снижение балла по ЦРШ с $8,4 \pm 0,8$ до $4,2 \pm 0,8$), его быстрое наступление и хорошая переносимость терапии [8, 9].

Таким образом, тафалгин является перспективным средством для экстренного обезболивания в амбулаторной практике, в том числе с целью получения возможности выполнения диагностических и малоинвазивных процедур, требующих соблюдения неподвижности пациента.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата тафалгин в качестве экстренной терапии острой боли различной этиологии, сравнить эффективность разных доз тафалгина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое наблюдательное нерандомизированное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 18 до 90 лет включительно;
- интенсивный болевой синдром, определяемый как 7–10 баллов по ЦРШ;
- подписанная пациентом форма информированного согласия.

Критерии не включения:

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- беременные или кормящие женщины;
- пациенты, ранее имевшие однократный или многократный опыт применения препарата тафалгин;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения:

- в ходе исследования никто из пациентов исключён не был.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ООО «Институт лечения боли» в г. Москве. В исследование включались пациенты, обратившиеся за помощью к специалистам клиники (неврологам, травматологам, анестезиологам, нейрохирургам) в рамках амбулаторного приёма.

Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проводился с сентября 2023 по февраль 2024 года включительно. Период наблюдения — 4 часа с момента инъекции с оценкой интенсивности боли до инъекции и через 15, 30, 60, 90, 120, 180 и 240 минут после неё. Оценивали время наступления начального и максимального анальгетического эффекта, его продолжительность.

Описание медицинского вмешательства

Препарат тафалгин (производитель — «Сотекс») вводили подкожно, предварительно набирая из ампулы в шприц 2 мл, однократно за 30 минут до планируемого

исследования (МРТ) или после осмотра и получения информированного согласия (в случае, если единственной целью введения препарата было обезболивание) в плечо или переднюю поверхность брюшной стенки в дозе 4 или 7 мг (в зависимости от подгруппы). Пациенты заполняли дневник боли с оценкой интенсивности боли по ЦРШ перед введением препарата и через 15, 30, 45, 60, 120, 180 и 240 минут от момента инъекции. Оценивались динамика балла по ЦРШ (в соответствии с дневником и на основании интервью с пациентом), время наступления первоначального и минимального эффекта, переносимость терапии во всей выборке и в двух подгруппах (4 и 7 мг).

Анализ в группах

Наблюдение проводилось в одной когорте, представленной всеми пациентами, включёнными в исследование. Дополнительно были сформированы две подгруппы — лица, получившие дозу тафалгина 4 мг, и получившие дозу 7 мг.

Исходы исследования

- динамика показателя интенсивности боли по ЦРШ до и после инъекции в покое и в движении после однократной инъекции как показатель эффективности терапии;
- оценка эффективности и переносимости двух разных доз тафалгина (4 и 7 мг);
- время наступления первоначального и максимального эффекта, его продолжительность;
- удовлетворённость пациента эффектом по пятибалльной шкале: 0 — воздержался от ответа, 1 — очень плохо, 2 — неудовлетворительно, 3 — удовлетворительно, 4 — хорошо, 5 — отлично;
- оценка переносимости терапии.

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов осуществлялась на основании дневника боли, заполненного пациентами, и интервью с пациентом касательно достигнутого обезболивающего эффекта и наличия нежелательных явлений.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (64-я Генеральная ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), протокол 02/23 от 1.09.2023 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался и продиктован продолжительностью исследования. Статистическую обработку выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 8.0 для Windows с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни для малых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Антропометрический и демографический состав группы

Всего в исследовании приняли участие 22 пациента (10 мужчин и 12 женщин). Антропометрические показатели пациентов представлены в табл. 1.

Характеристики болевого синдрома и противоболевой терапии

Распределение болевых синдромов по этиологии представлено в табл. 2.

Большая часть — 20 (90%) из 22 пациентов — до обращения в клинику уже получали болеутоляющую терапию. Терапию первой ступени лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), НПВП+адьюванты) получали 14 (70%) пациентов, терапию второй ступени (слабые опиоиды) — 5 (25%), терапию третьей ступени (сильные опиоиды) — 1 пациент (5%) (табл. 3).

Наиболее часто тафалгин использовался для обезболивания с целью получения возможности проведения магнитно-резонансной томографии позвоночного столба у пациентов с анталгической (вынужденной) позой — 14 (64%), в 7 (32%) случаях инъекция проводилась только для купирования острого болевого синдрома, в 1 (4%) случае — в качестве дополнительного метода

обезболивания во время проведения радиочастотной денервации тазобедренного сустава.

Основные результаты исследования

В целом при применении тафалгина в качестве средства экстренной помощи пациентам с интенсивной болью уже через 17 минут регистрировали её существенное уменьшение, которое достигало максимума к 30-й минуте после инъекции и сохранялось на протяжении трёх часов и более (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

Средний показатель удовлетворённости обезболиванием составил 4 ± 1 балл (от 2 до 5) по пятибалльной шкале, где 1 — очень плохо, 2 — неудовлетворительно, 3 — удовлетворительно, 4 — хорошо, 5 — отлично (рис. 1).

Результаты сравнения групп применения двух разных дозировок тафалгина — 4 и 7 мг

Пациенты, получавшие 4 мг ($n=4$) и 7 мг препарата тафалгин ($n=18$), не различались по возрасту, индексу массы тела, интенсивности боли в покое и в движении до инъекции препарата (табл. 5).

Время наступления эффекта и его выраженность в процентах от исходного уровня интенсивности боли значительно отличались, при том что продолжительность эффекта оказалась сопоставимой как в покое, так и при движении (табл. 5). Разница эффективности обезболивания в сравниваемых группах представлена на рис. 2.

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели пациентов

Table 1. Demographic and anthropometric parameters of the patients

Показатель	Среднее±стандартное отклонение	Min	Max
Возраст	64±19	34	90
ИМТ	29±5	18,37	38,37

Примечание (здесь и в табл. 5). ИМТ — индекс массы тела.
Note (here and in table 5). ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Распределение болевых синдромов по этиологии

Table 2. Causes of high intensive pain

Этиология	Количество пациентов, n (%)
Радикулярная боль	8 (36)
Онкологическая боль	5 (23)
Боль в нижней части спины	3 (14)
Переломы тел позвонков	2 (9)
Другое (ХИНК, перелом шейки бедра и др.)	4 (18)

Примечание. ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.
Note. ХИНК — chronic lower limb ischemia.

Таблица 3. Обезболивающая терапия на момент включения в исследование (ступень ВОЗ)

Table 3. Analgesic therapy at the time of inclusion in the study (WHO level)

Ступень ВОЗ	Количество пациентов, n (%)
Нет	2 (10)
Первая ступень (НПВП, НПВП+адьюванты)	14 (70)
Вторая ступень (слабые опиоиды)	5 (25)
Третья ступень (сильные опиоиды)	1 (5)

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.
Note. НПВП — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Таблица 4. Средние показатели характеристик болевого синдрома и времени наступления обезболивающего эффекта тафалгина
Table 4. Average indicators of pain syndrome characteristics and time of onset of the analgesic effect of Tafalgin

Показатель	Среднее	Min	Max
Продолжительность боли, нед	25±36	0,14	156
Невропатический компонент, баллы DN4	2±2	0	8
Интенсивность боли до инъекции, баллы по ЦРШ	9±2	5	10
Интенсивность боли после инъекции, баллы по ЦРШ	3±3*	0	8
Время наступления начального эффекта, мин	17±9	15	45
Время наступления максимального эффекта, мин	30±18	15	60
Продолжительность эффекта	202±75	30	225

Примечание. * $p < 0,001$, ЦРШ — цифровая рейтинговая шкала.

Note. * $p < 0,001$, ЦРШ — Numerical rating scale.

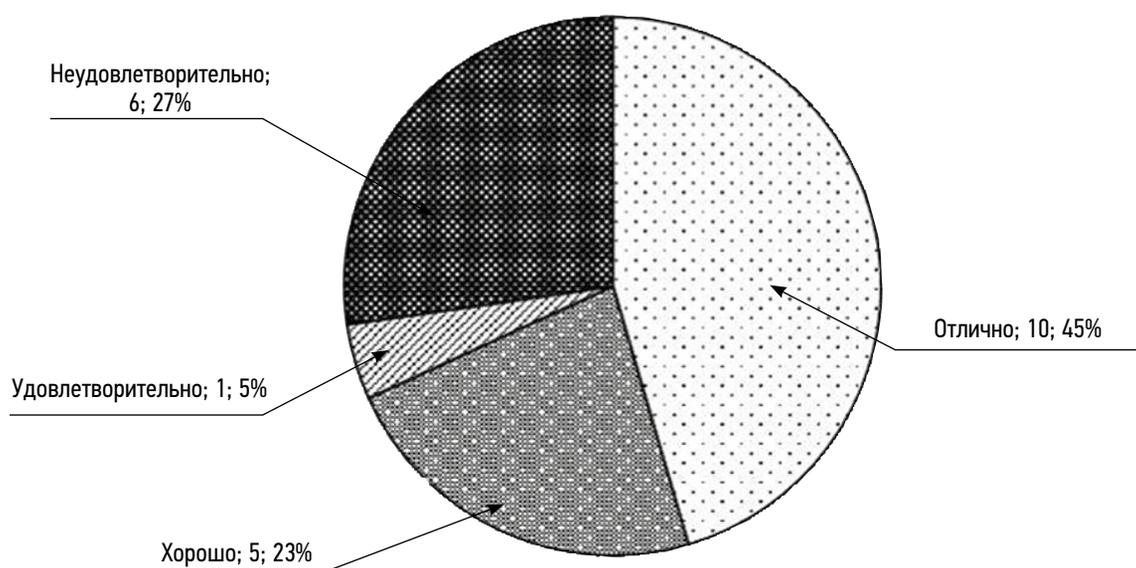


Рис. 1. Субъективная оценка эффективности терапии.

Fig. 1. Subjective assessment of the effectiveness of therapy.

Таблица 5. Основные характеристики сравниваемых групп и показатели динамики интенсивности болевого синдрома до и после лечения

Table 5. Main characteristics of the compared groups and indicators of the dynamics of pain intensity before and after treatment

Группа	<i>n</i>	Возраст, лет	ИМТ	Уменьшение интенсивности боли по сравнению с исходной, %	Время наступления обезболивания, мин	Продолжительность эффекта, мин
Доза 4 мг	4	70±19	29±3	25±38	30±21	218±126
Доза 7 мг	18	63±19	29±5	78±21	16±4	200±50
t-критерий		0,21	0,44	0,0001	0,0001	0,28

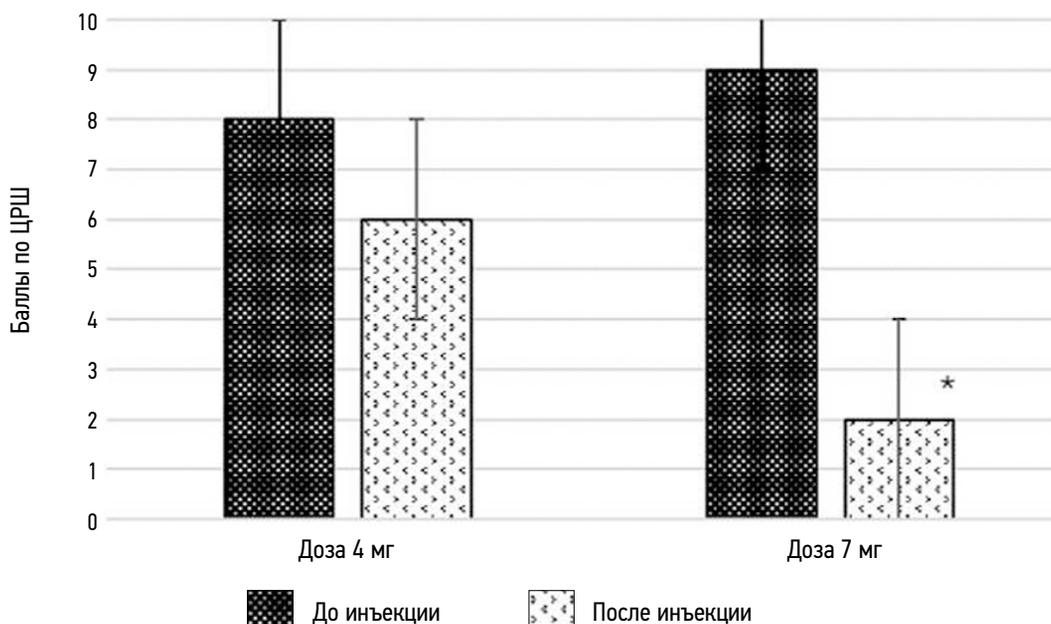


Рис. 2. Интенсивность боли по ЦРШ до и после инъекции.

Примечание. * статистически значимое различие в интенсивности боли, $p < 0,001$; ЦРШ — цифровая рейтинговая шкала.

Fig. 2. Pain intensity according to NRS before and after injection.

Note. * statistically significant difference in pain intensity, $p < 0,001$ ЦРШ — Numerical rating scale.

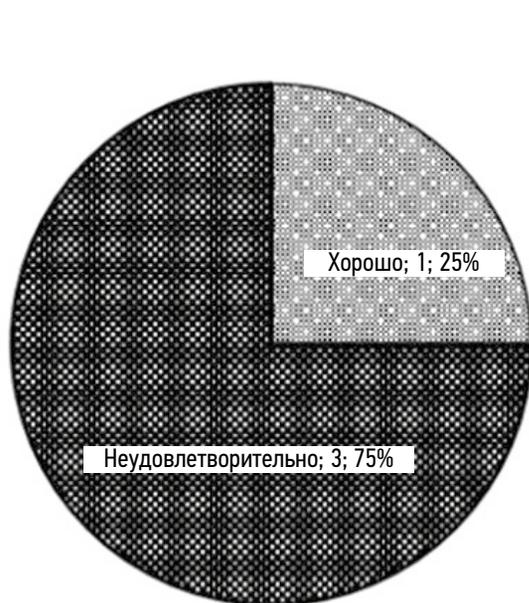


Рис. 3 Субъективная оценка эффекта в группе 4 мг.

Fig. 3. Subjective assessment of the effect in the 4 mg group.

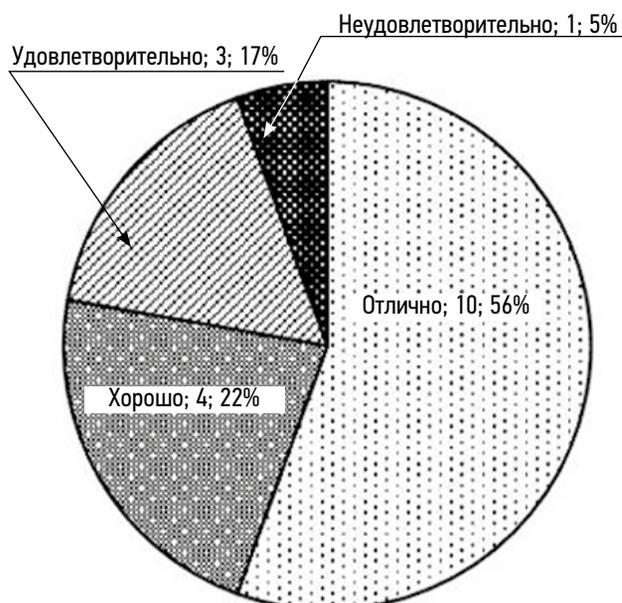


Рис. 4. Субъективная оценка эффекта в группе 7 мг.

Fig. 4. Subjective assessment of the effect in the 7 mg group.

Субъективная оценка пациентами эффективности препарата в двух группах различалась: 3 ± 1 балла (удовлетворительно) в первой группе и 4 ± 1 (хорошо) — во второй (критерий Манна–Уитни=0,05). Три пациента (75%) из первой группы оценили эффект как неудовлетворительный, один пациент (25%) — как хороший. В группе приёма 4 мг ни один из пациентов не оценил

эффект как отличный (5 баллов) и преобладала оценка «неудовлетворительно» (2 балла). В группе 7 мг, напротив, большая часть пациентов (56%) оценила эффект как отличный, а неудовлетворительный ответ зарегистрирован у 1 пациента (5%). Распределение оценок в группах 4 и 7 мг представлено на рис. 3 и рис. 4 соответственно.

Нежелательные явления

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 8 пациентов из 22 (36%). Серьёзных и жизнеугрожающих НЯ отмечено не было. Ни одно из наблюдавшихся побочных явлений не потребовало медикаментозной терапии. Все нежелательные явления относились к категории лёгких НЯ. Качественный состав выявленных НЯ был следующим: сонливость и ощущение «тумана» в голове, сухость во рту, дурнота, покраснение лица, ажитация. Количественные показатели данных нежелательных явлений представлены в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Наиболее простой и доступный способ купирования боли в амбулаторной практике — это использование нестероидных противовоспалительных препаратов. НПВП эффективны в коррекции большого количества болевых синдромов, а парентеральные формы помогают быстрее достичь эффекта (в случаях, когда речь идёт о разовом применении) [10]. Радикальная боль, которая в острой фазе носит смешанный (ноцицептивный и невропатический) характер [11], хуже поддаётся коррекции НПВП, чем ноцицептивная. Применение дозы НПВП, превышающей терапевтическую, с целью усиления обезболивающего эффекта не рекомендовано, так как для этих препаратов характерен феномен наличия «потолка» анальгезии — по достижении определённой дозы дальнейшее её повышение не приводит к нарастанию анальгетического эффекта [10]. При этом с превышением терапевтических доз значимо увеличивается риск нежелательных явлений и проявлений токсичности НПВП [12–14].

Традиционно для купирования сильной боли при недостаточном эффекте НПВП прибегают к слабым опиоидам [15].

Таблица 6. Нежелательные явления на фоне терапии тафалгином

Table 6. Adverse events during therapy with Tafalgin

Нежелательное явление	Количество пациентов, n (%)
Сонливость	1 (4)
Ощущение «тумана» в голове	5 (23)
Ажитация	1 (4)
Сухость во рту	2 (9)
Покраснение лица	1 (4)
Дурнота	2 (9)

Проблематика агонистов опиоидных рецепторов

Препаратами выбора при лечении острого болевого синдрома во всём мире являются НПВП, однако их анальгетический потенциал ограничен, о чём было сказано выше, также недостаточным может оказаться эффект слабых опиоидов. Следующим этапом является использование сильных опиоидных анальгетиков. Имеющиеся на данный момент в арсенале врача опиоидные анальгетики воздействуют в разной степени на все три основных подтипа опиоидных рецепторов: дельта (δ), мю (μ) и каппа (κ), степень их влияния на ноцицептивный опиоидный рецептор (NOP-рецептор) изучена мало. Активация каждого из подтипов рецепторов может сопровождаться анальгезией, однако μ_1 -рецепторы обеспечивают преимущественно модулирующий эффект в отношении боли, в то время как активация μ_2 - и δ -рецепторов приводит к возникновению, помимо анальгетического эффекта, характерных для агонистов угнетения дыхания, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, артериальной гипотензии, физической зависимости и других нежелательных явлений [16]. Терапию опиоидами начинают с минимальных доз, что обусловлено непредсказуемостью величины эффективной дозы у каждого конкретного пациента и потенциальными нежелательными явлениями (в частности, такими как угнетение дыхания и сознания), выраженность которых прямо коррелирует с дозой [17]. В силу вышесказанного первичное введение пациенту предположительно эффективной дозы опиоидного анальгетика и дальнейшее направление его в аппарат МРТ, где он находится без должного мониторинга жизненно важных функций и сознания в течение длительного времени, не представляется безопасным. Обеспечение контроля функции дыхания и кровообращения во время проведения МРТ возможно только при использовании специальных беспроводных прикроватных мониторов, выполненных из полимерных материалов. Также назначение сильных опиоидов в условиях амбулаторной клиники требует отдельного обеспечения условий хранения данных препаратов¹ [18].

Возможные варианты вмешательства для обеспечения экстренной анальгезии

В настоящее время ряд клиник предоставляют возможность провести МРТ с анестезией — это стало возможно за счёт появления наркозных аппаратов, целиком состоящих из неферромагнитных металлов и полимерных материалов. Для проведения МРТ с наркозом клиника должна быть оснащена соответствующим оборудованием и иметь в штате квалифицированного анестезиолога

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1103н от 26 ноября 2021 г. «Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических и психотропных лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111300151> Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 1103n of November 26, 2021 "On approval of special requirements for storage conditions of narcotic and psychotropic medicines intended for medical use". Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111300151> (In Russ).

[19], который перед процедурой оценивает анестезиологический риск, проводит наркоз и мониторинг состояния пациента во время всей процедуры и некоторое время после неё. Методология и дозы препаратов, используемых при проведении МРТ, не отличаются от общей анестезии при малых оперативных вмешательствах. Соответственно, пациент подвержен всем традиционным рискам, сопровождающим общую анестезию [19].

В качестве препаратов для анестезии могут быть использованы ингаляционные и внутривенные анестетики. Ингаляционные анестетики являются эффективным и относительно безопасным способом анестезии, обеспечивают возможность управления глубиной седации и быстрого пробуждения в неизменённое сознание после прекращения подачи анестетика и могли бы рассматриваться для обезболивания пациентов перед МРТ. Использование ингаляционных анестетиков значительно упростилось с появлением портативного анестетиксберегающего устройства AnaConDa для ингаляционной седации и анестезии севофлураном и изофлураном. Данное устройство позволяет проводить ингаляционную анестезию с обычными респираторами (с полуоткрытым дыхательным контуром, без адсорбера углекислого газа и испарителя анестетика), присоединяясь к ней; также для анестезии необходимы шприц-дозатор с насосом, газоанализатор и система элиминации газов. Дополнительными условиями являются обеспечение мониторинга жизненно важных функций, возможность осуществления кардиореспираторной поддержки; работу с устройством осуществляет анестезиолог-реаниматолог, имеющий опыт использования ингаляционных анестетиков, само устройство является одноразовым [20]. Исходя из вышеуказанного можно заключить, что применение ингаляционной анестезии является достаточно легко осуществимой процедурой в условиях отделения интенсивной терапии или анестезиологии-реанимации, однако обеспечение кабинета лучевой диагностики данной аппаратурой является трудно реализуемой задачей.

Использование внутривенной анестезии также может рассматриваться как вспомогательный метод для проведения МРТ у пациентов с интенсивным болевым синдромом, сопровождающимся анталгической позой. В связи с очевидными недостатками и наличием более безопасных альтернатив такие препараты, как тиопентал и кетамин, не должны рассматриваться как препараты выбора для проведения внутривенной анестезии [21].

Дексмететомидин — селективный агонист α_2 -адренорецепторов, зарегистрированный на отечественном рынке для внутривенной анестезии и седации в 2012 году [22]. Быстрое распределение ($t_{1/2} \alpha=6$ минут) и короткий период полувыведения ($t_{1/2} \approx 2$ часа) дексмететомидина делают его подходящим для кратковременной и управляемой анестезии. Препарат обладает седативным, гипнотическим и анальгетическим эффектами, при этом не подавляет активность дыхательного центра. Эффект наиболее

близко сравним с естественным сном, что определяет своеобразную картину индуцированной дексмететомидином седации. Состояние пациента во время анестезии дексмететомидином близко к состоянию дремоты, пациенты легко пробуждаются с помощью внешнего тактильного или звукового стимула. Данное свойство является неоспоримым преимуществом препарата в контексте проведения оперативных вмешательств, требующих обратной связи от пациента (витреоретинальные вмешательства, краниотомия с сохранённым сознанием) [23]. Однако это же свойство делает препарат неподходящим для анестезии пациентов, которым предстоит провести 40 минут в аппарате МРТ. Несмотря на использование наушников, уровень шума, поддерживаемый во время исследования, ставит под угрозу всю процедуру анестезии.

Также можно отметить гемодинамические эффекты дексмететомидина, проявляющиеся в гипотензии и брадикардии, — соответственно, сохраняется необходимость использования прикроватного монитора частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, сатурации O_2 [24, 25].

Внутривенное введение местных анестетиков

В Российской Федерации большую популярность имеет глюкозо-новокаиновая смесь как метод быстрого обезболивания. При этом доказательная база эффективности новокаина в виде внутривенной инфузии практически полностью ограничена исследованиями у пациентов с острым панкреатитом [26, 27], причём в этих работах обсуждаются в равной степени анальгетические, противовоспалительные и спазмолитические свойства прокаина, играющие определённую роль в лечении острого панкреатита. Системное введение новокаина с целью проведения МРТ пациентам с острой интенсивной болью имеет следующие недостатки:

- небольшая продолжительность анальгетического эффекта прокаина ($t_{1/2}$ — 5–30 с при внутривенном введении), которая диктует необходимость непрерывной инфузии во время проведения МРТ для поддержания анальгезии;
- риск развития LAST-синдрома (синдром системной токсичности местных анестетиков);
- умеренный анальгетический эффект.

Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и центрального миорелаксанта — диклофенак+орфенадрин (недолпассе)

Исследованию эффективности фиксированных комбинаций НПВП и центральных миорелаксантов в последнее десятилетие уделяется достаточно много внимания. На отечественном рынке ярким представителем такого средства является комбинация диклофенака (75 мг) и орфенадрина (30 мг). Препарат демонстрирует определённую эффективность в купировании острой интенсивной

боли в различных исследованиях, однако общий уровень доказательности на данный момент остаётся невысоким. Изучению эффективности данной комбинации в лечении конкретно острой боли в спине посвящено немного работ [28–32]. Интерес представляет одна из последних — статистическое наблюдательное исследование, в котором приняли участие 317 пациентов с острой неспецифической болью в спине и радикулярной болью [32]. Результаты исследования продемонстрировали снижение интенсивности боли на 50% и более в течение первых 4 часов с момента инфузии у 71,8% пациентов с неспецифической болью в спине и у 45,3% лиц с радикулярной болью. Дальнейшие исследования эффективности данной комбинации представляются перспективными, однако в контексте использования инфузии данного препарата для подготовки пациента с интенсивным болевым синдромом к МРТ возникают следующие сложности:

- введение препарата производится внутривенно капельно и продолжается в течение 1,5–2 часов;
- анальгезирующий эффект развивается в течение 1–4 часов, время наступления максимального эффекта сложно предсказать;
- имеется существенная вероятность недостаточной эффективности однократной инфузии.

Эмпирическое интервенционное обезболивание без уточнения источника боли

Использование регионарных блокад без предварительного установления источника боли не представляется оправданным по следующим причинам:

- отсутствие эффекта в случае, если ввиду отсутствия нейровизуализации неправильно выбран уровень вмешательства;
- возникновение технических сложностей при выполнении манипуляции из-за невозможности пациента сохранять неподвижное положение во время процедуры;
- риск возникновения осложнений в случае наличия специфической причины боли (спондилодисцит, эпидурит и т.д. в месте проведения инъекции).

Обзор минусов и плюсов использования тафалгина в амбулаторной практике

Препарат тафалгин, являясь селективным и обратным агонистом μ_1 -опиоидных рецепторов, обладает следующими преимуществами в коррекции острого болевого синдрома высокой интенсивности:

- быстрое наступление эффекта — порядка 30 минут;
- высокий анальгетический потенциал, сопоставимый с таковым перорального морфина;
- отсутствие серьёзных нежелательных явлений и, как следствие, необходимости мониторинга состояния пациента после инъекции;
- простой путь введения (подкожно однократно);
- низкая вероятность межлекарственных взаимодействий

и возможность применения у широкого круга пациентов, в том числе коморбидных;

- отсутствие дополнительных ограничений (приобретение специализированного оборудования, получение лицензии на работу с наркотическими препаратами и т.д.).

К недостаткам данного препарата можно отнести относительно высокую стоимость лечения, если речь идёт о сравнении его с НПВП или слабыми опиоидами, однако регионарная анестезия или МРТ с общей анестезией являются более затратными методами.

Достоинства и ограничения исследования

Достоинством исследования является его уникальность — впервые проведена оценка эффективности монотерапии тафалгином в амбулаторных условиях у пациентов с интенсивной болью различной этиологии. Имеющиеся на данный момент работы по эффективности тафалгина ограничены применением его в условиях стационара в качестве монотерапии [7] и в составе комбинированной терапии у лиц с онкологической болью, в составе комбинированной терапии у пациентов в послеоперационном периоде оперативного лечения, проводимого в рамках терапии злокачественных новообразований [8], и пациентов после травматолого-ортопедических вмешательств [9].

Также примечательной особенностью исследования является то, что в нём проведена оценка эффективности двух разных доз — 4 и 7 мг.

Ограничениями исследования, способными повлиять на достоверность результатов, являются его одноцентровой неконтролируемый характер, малая выборка, оценка эффекта метода лечения по субъективному показателю — цифровой рейтинговой шкале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агонист μ_1 -опиоидных рецепторов тафалгин демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с интенсивным болевым синдромом в условиях амбулаторной практики. Простота применения и скорость наступления эффекта позволяют рекомендовать его для экстренного обезболивания у пациентов, которым показано проведение диагностических или инвазивных процедур. Доза 7 мг обладает значительно большей эффективностью, чем доза 4 мг, при сопоставимой переносимости, что позволяет рекомендовать использовать дозу 7 мг у пациентов с болью высокой интенсивности.

Необходимость поиска метода быстрого и эффективного обезболивания в амбулаторных условиях в настоящее время продиктована не только стремлением уменьшить страдания пациента с болью, но и относительной доступностью магнитно-резонансной томографии, которая может прямо повлиять на выбор тактики лечения и прогноз. При этом выполнить МРТ пациенту, находящемуся в вынужденной позе из-за сильной боли, практически

невозможно. В выборе метода обезболивания таких пациентов врач сталкивается со следующими трудностями: недостаточная сила анальгетика, безопасность (в контексте пребывания пациента в закрытом контуре МРТ после введения препарата), недостаточная скорость наступления эффекта. Обзор представленных методов обезболивания, способных решить эту проблему, показывает, что все методы имеют те или иные ограничения. В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность селективного агониста μ_1 -опиоидных рецепторов тафалгина в купировании интенсивной боли различной этиологии. За счёт отсутствия воздействия на μ_2 - и другие опиоидные рецепторы препарат не вызывает жизнеугрожающих побочных явлений, таких как угнетение дыхания и кровообращения, и практически не имеет противопоказаний. При применении тафалгина отмечено снижение интенсивности боли по ЦРШ с 9 ± 2 до 3 ± 3 балла, среднее время наступления максимального эффекта после инъекции составило 30 минут, эффект сохранялся более трёх часов. Введение препарата не сопровождалось серьёзными нежелательными явлениями, общая частота НЯ составила 36%. Тафалгин применяется в виде подкожной инъекции и не требует соблюдения особых условий хранения, что делает препарат доступным для использования в широкой амбулаторной практике. Таким образом, тафалгин в настоящем исследовании зарекомендовал себя как эффективный, безопасный, доступный метод быстрого обезболивания, который может рассматриваться в качестве способа экстренного купирования интенсивной боли у различных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасимова О.Н., Парфёнов В.А. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. № 4. С. 65–71. EDN: NSCDXP
2. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I // *Научно-практическая ревматология*. 2007. Т. 45, № 2. С. 14–18. doi: 10.14412/1995-4484-2007-832
3. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия: Клинические рекомендации [интернет]. Межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли», 2023. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/дискогенная-пояснично-крестцовая-радикулопатия-кр-рф-2023/17784?ysclid=lxg6s7mhtm874187280>
4. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American college of physicians // *Ann Intern Med*. 2017. Vol. 166, N. 7. P. 514–530. doi: 10.7326/M16-2367
5. Stochkendahl M.J., 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. Vol. 27, N. 1. P. 60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2
6. pharmvestnik.ru [интернет]. Фармацевтический вестник. Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/apps/fv/assets/storage/>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Г. Волошин — статистическая обработка данных, написание текста и редактирование статьи; К.Н. Аветисова — сбор и подсчёт данных, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.В. Смирнова — сбор данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.G. Voloshin — statistical data processing, article editing; K.N. Avetisova — data collection and calculation, literature review, collection and analysis of literary sources, wrote the manuscript with input from all authors; N.V. Smirnova — data collection. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

content/news/791/79157/tafalgin-manual_240x560mm_preview.pdf Дата обращения: 09.04.2024.

7. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю., и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022. Т. 11, № 5. С. 38–48. doi: 10.17116/onkolog20221105138

8. Груздев В.Е., Анисимов М.А., Рябухина Ю.Е., и др. Новый пептидный анальгетик, агонист μ_1 -опиоидных рецепторов тафалгин, в мультимодальном обезболивании. Первые результаты применения в многопрофильном стационаре // *MD-Онко*. 2024. Т. 4, № 1. С. 78–84. doi: 10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84

9. Карелов А.Е., Сорокин А.С., Гамзелева О.Ю., и др. Динамика интенсивности боли после однократного введения пептидного анальгетика тафалгина у пациентов травматолого-ортопедического профиля: проспективное наблюдательное когортное исследование // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2024. № 2. С. 150–158. doi: 10.21320/1818-474X-2024-2-150-158

10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Науч-*

но-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № S1. С. 1–29. doi: 10.14412/rjtao20180

11. Dower A., Davies M.A., Ghahreman A. Pathologic Basis of Lumbar Radicular Pain // *World Neurosurg.* 2019. Vol. 128. P. 114–121. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.147

12. Lewis S., Langman M., Laporte J., et al. Dose-response relationship between individual nonaspirine antiinflammatory drug (NANSAIDS) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data // *Br J Clin Pharmacol.* 2002. Vol. 54, N. 3. P. 320–326. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01636.x

13. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // *BMJ.* 1996. Vol. 312, N. 7046. P. 1563–1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563

14. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // *J Pharm Pharm Sci.* 2013. Vol. 16, N. 5. P. 821–847. doi: 10.18433/J3VW2F

15. Jadad A.R., Browman G.P. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation // *JAMA.* 1995. Vol. 274, N. 23. P. 1870–1873.

16. Boom M., Niesters M., Sarton E., et al. Non-analgesic effects of opioids: Opioid-induced respiratory depression // *Curr Pharm Des.* 2012. Vol. 18, N. 37. P. 5994–6004. doi: 10.2174/138161212803582469

17. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. Москва, 2011. 23 с.

18. Падалкин В.П., Абузарова Г.Р., Николаева Н.М., и др. Правила назначения и использования наркотических и психотропных лекарственных препаратов в медицинских организациях. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 56 с.

19. Wilson S.R., Shinde S., Appleby I., et al. Guidelines for the safe provision of anaesthesia in magnetic resonance units 2019 // *Anaesthesia.* 2019. Vol. 74, N. 5. P. 638–650. doi: 10.1111/anae.14578

20. Лихванцев В.В., Мироненко А.В., Габитов М.В., Скринкин Ю.В., Данилов М.П. Применение устройства AnaConDa в интенсивной терапии. Учебное пособие. Москва: МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, 2014. 28 с.

21. Диасамидзе К.Э., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А., Абаджян М.Ф. Кетамин. Современная история длиною в 50 лет // *Анестезиология и реаниматология.* 2021. № 5. С. 86–92. doi: 10.17116/anaesthesiology202105186

22. Dexdor: Instructions for use. Orion Pharma, 2012.

23. Davy A., Fessler J., Fischler M., Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery // *Minerva Anesthesiol.* 2017. Vol. 83, N. 12. P. 1294–1308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7

24. Frolich M.A., Arabshahi A., Katholi C., et al. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers // *J Clin Anesth.* 2011. Vol. 23, N. 3. P. 218–23. doi: 10.1016/j.jclinane.2010.09.006

25. Hu A.M., Zhong X.X., Li Z., et al. Comparative effectiveness of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome: A propensity score-matched cohort study // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 614465. doi: 10.3389/fphar.2021.614465

26. Jakobs R., Adamek M.U., von Bubnoff A.C., Riemann J.F. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study // *Scand J Gastroenterol.* 2000. Vol. 35, N. 12. P. 1319–1323. doi: 10.1080/003655200453692

27. Layer P., Bronisch H.-J., Henniges U., et al. Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial // *Pancreas.* 2011. Vol. 40, N. 5. P. 673–679. doi: 10.1097/MPA.0b013e318215ad38

28. Амелин А.В. Фиксированная комбинация орфенадрин и диклофенака как новые возможности мультимодальной терапии боли и мышечного спазма // *Российский журнал боли.* 2019. Т. 17, № 4. С. 50–53. doi: 10.25731/RASP.2019.04.41

29. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин в лечении острых болевых синдромов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020. Т. 12, № 1. P. 100–104. doi: 10.14412/2074-2711-2020-100-104

30. Aglas F., Fruhwald F.M., Chlud K. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Krankheiten und Funktionsstörungen // *Acta Med Austriaca.* 1998. Vol. 25, N. 3. P. 86–90.

31. Яворовский А.Г., Ногтев П.В., Овечкин А.М., и др. Послеоперационное обезболивание в торакальной хирургии с использованием фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин // *Анестезиология и реаниматология.* 2023. № 4. С. 81–87. doi: 10.17116/anaesthesiology20230418

32. Амелин А.В., Балязин В.А., Давыдов О.С., и др. 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. Т. 20, № 1. С. 33–41. doi: 10.17116/pain2022001133

REFERENCES

1. Gerasimova ON, Parfenov VA. Management of patients with back pain in outpatient practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(4):65–71. EDN: NSCDXP

2. Erdes SF, Dubinina TV, Galushko EA. Frequency and character of low back pain in Moscow outpatients. Report I. *Rheumatology Science and Practice.* 2007;45(2):14–18. doi: 10.14412/1995-4484-2007-832

3. *Clinical guidelines “Discogenic lumbosacral radiculopathy”* [Internet]. Interregional public organization “Society for the Study

of Pain”. 2023. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/дискогенная-пояснично-крестцовая-радикулопатия-кр-рф-2023/17784?ysclid=lxg6s7mhtml874187280> (In Russ).

4. Gaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. 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. doi: 10.7326/M16-2367

5. 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. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2
6. pharmvestnik.ru [Internet]. Pharmaceutical Bulletin [date of access: 09.04.2024]. Available from: https://pharmvestnik.ru/apps/fv/assets/storage/content/news/791/79157/tafalgin-manual_240x560mm_preview.pdf
7. Abuzarova GR, Kosorukov VS, Gamzeleva OYu, Sarmanaeva RR, Brazhnicova YuV. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):38–48. doi: 10.17116/onkolog20221105138
8. Gruzdev VE, Anisimov MA, Ryabukhina YuE, et al. New peptide analgesic, μ 1-opioid receptor agonist tafalgin, in multimodal pain management. First results of using in a multidisciplinary hospital. *MD-Onco*. 2024;4(1):78–84. doi: 10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84
9. Karelov AE, Sorokin AS, Gamzeleva OYu, et al. Dynamics of pain intensity after a single administration of the peptide analgesic tafalgin in traumatology and orthopedic patients: a prospective observational cohort study. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova*. 2024;(2):150–158. doi: 10.21320/1818-474X-2024-2-150-158
10. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S1):1–29. doi: 10.14412/rjtao2018
11. Dower A, Davies MA, Ghahreman A. Pathologic Basis of Lumbar Radicular Pain. *World Neurosurgery*. 2019;128:114–121. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.147
12. Lewis S, Langman M, Laporte J, et al. Dose–response relationship between individual nonaspirine antiinflammatory drug (NANSAIDS) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta–analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(3):320–326. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01636.x
13. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312(7046):1563–1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563
14. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J PharmPharm Sci*. 2013;16(5):821–847. doi: 10.18433/J3VW2F
15. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870–1837.
16. Boom M, Niesters M, Sarton E, et al. Non-Analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):5994–6004. doi: 10.2174/138161212803582469
17. Osipova NA, Abuzarova GR, Petrova VV. *Principles of using analgesics remedies for acute and chronic pain. Clinical recommendations*. Moscow; 2011. 23 p. (In Russ).
18. Padalkin VP, Abuzarova GR, Nikolaeva NM, et al. *Rules for the prescription and use of narcotic and psychotropic drugs in medical organizations*. Moscow: MNIoI im. P.A. Herzen; 2012. 56 p. (In Russ).
19. Wilson SR, Shinde S, Appleby I, et al. Guidelines for the safe provision of anaesthesia in magnetic resonance units 2019. *Anaesthesia*. 2019;74(5):638–650. doi: 10.1111/anae.14578
20. Likhvantsev VV, Mironenko AV, Gabitov MV, et al. *Use of the AnaConDa device in intensive care. Tutorial*. Moscow: MONIKI im. M.F. Vladimirsky, 2014. 28 p. (In Russ).
21. Diasamidze KE, Mishin GM, Chitorelidze MA, Abadzhyan MF. Ketamine. A 50-year modern history. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;5:86–92. doi: 10.17116/anaesthesiology202105186
22. *Dexdor: Instructions for use*. Orion Pharma; 2012 (In Russ).
23. Davy A, Fessler J, Fischler M, Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(12):1294–1308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7
24. Frolich MA, Arabshahi A, Katholi C, et al. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth*. 2011;23(3):218–223. doi: 10.1016/j.jclinane.2010.09.006
25. Hu AM, Zhong XX, Li Z, et al. Comparative effectiveness of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome: A propensity score-matched cohort study. *Front Pharmacol*. 2021;12:614465. doi: 10.3389/fphar.2021.614465
26. Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, Riemann JF. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(12):1319–1323. doi: 10.1080/003655200453692
27. Layer P, Bronisch H-J, Henniges U, et al. Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreas*. 2011;40(5):673–679. doi: 10.1097/MPA.0b013e318215ad38
28. 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. doi: 10.25731/RASP.2019.04.41
29. 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. doi: 10.14412/2074-2711-2020-100-104
30. 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.
31. Yavorovskiy AG, Nogtev PV, Ovechkin AM, et al. Postoperative analgesia with a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in thoracic surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;(4):81–87. doi: 10.17116/anaesthesiology202304181
32. Amelin AV, Balyazin VA, Davydov OS, et al. 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. doi: 10.17116/pain2022001133

ОБ АВТОРАХ

* **Аветисова Ксения Николаевна**, врач-невролог;
адрес: Россия, 121096, Москва, ул. Минская, 10;
ORCID: 0009-0002-6332-9404;
e-mail: dr.avetisova@gmail.com

Волошин Алексей Григорьевич, канд. мед. наук, главный
врач, научный руководитель исследования;
ORCID: 0000-0001-5821-4296;
eLibrary SPIN: 9564-0854;
e-mail: voloshin.icu@gmail.com

Смирнова Наталья Валерьевна, врач-невролог;
ORCID: 0009-0004-3846-3569;
eLibrary SPIN: 7765-8985;
e-mail: smirnovapainclinic@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Ksenia N. Avetisova**, neurologist;
address: 10 Minskaya street, Moscow 121096, Russia;
ORCID: 0009-0002-6332-9404;
e-mail: dr.avetisova@gmail.com

Alexey G. Voloshin, MD, Cand. Sci. (Med.), chief physician,
scientific director of the study;
ORCID: 0000-0001-5821-4296;
eLibrary SPIN: 9564-0854;
e-mail: voloshin.icu@gmail.com

Natal'ya V. Smirnova, neurologist;
ORCID: 0009-0004-3846-3569;
eLibrary SPIN: 7765-8985;
e-mail: info@paininstitute.ru