

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ АМПУТАЦИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

MODERN PRINCIPLES OF CONSERVATIVE DRUG PAIN RELIEF FOR PATIENTS WITH TRAUMATIC LIMB AMPUTATIONS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

**P. Krainukov
E. Kim
R. Gudantov
A. Borisova
D. Agafonov
N. Goncharov**

Summary. This article is devoted to a review of non-opioid analgesics used for pain relief in patients with mine blast wounds (MBW) accompanied by traumatic limb amputations in the early postoperative period, which are recommended in modern clinical practice.

Currently, there are several different schemes of conservative drug pain relief for patients with pain syndrome after amputations, but they often include opioid drugs, which entail serious side effects. In this regard, the aim of our work was to analyze the possibility of using modern drugs for pain relief in patients with limb amputations due to MVR in the early postoperative period without the use of narcotic analgesics and regional pain relief methods, to assess the advantages and disadvantages of non-opioid analgesics based on literature data.

Materials and methods. This article reviews studies that analyze modern drugs used to relieve pain in patients in the early postoperative period. When collecting information, articles from such information resources as: Google Scholar, ELibrary, Pubmed, NCBI, PCM; Springer; Elsevier, EMBASE, Web of Science and PsychINFO were used.

Research results. Currently, such groups as gabapentinoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), NMDA receptor antagonists, central analgesics and others are used for the treatment and prevention of postoperative pain.

Keywords: pain syndrome, central analgesics, gabapentinoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NMDA receptor antagonists.

Крайнюков Павел Евгеньевич

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», г. Москва;

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва

Ким Евгений Александрович

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», г. Москва

Гудантов Рустам Борисович

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», г. Москва
rusgudantov@gmail.com

Борисова Арина Валерьевна

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», г. Москва

Агафонов Дмитрий Евгеньевич

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», г. Москва

Гончаров Николай Александрович

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», г. Москва

Аннотация. Данная статья посвящена обзору не опиоидных анальгетиков, используемых для обезболивания пациентов с минно-взрывными ранениями (МВР), сопровождающимися травматическими ампутациями конечностей, в раннем послеоперационном периоде, которые рекомендованные в современной клинической практике.

В настоящее время существует несколько различные схемы консервативного медикаментозного обезболивания пациентов с болевым синдромом после ампутаций, но зачастую они включают в себя прием опиоидных препаратов, что влечет за собой серьезные побочные эффекты. В связи с этим, целью нашей работы было проанализировать возможность применения современных лекарственных препаратов для обезболивания пациентов с ампутациями конечностей вследствие МВР в раннем послеоперационном периоде без использования наркотических анальгетиков и регионарных методов обезболивания, оценить преимущества и недостатки не опиоидных анальгетиков исходя из литературных данных.

Материалы и методы. В этой статье рассмотрены исследования, в которых проанализированы современные лекарственные препараты, применяемые для обезболивания пациентов в раннем послеоперационном периоде. При сборе информации были использованы статьи из таких информационных ресурсов как: Академия Google, ELibrary, Pubmed, NCBI, PCM; Springer; Elsevier, EMBASE, Web of Science и PsychINFO.

Результаты исследования. В настоящее время для лечения и профилактики послеоперационной боли используются такие группы как габапентиноиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антагонисты НМДА-рецепторов, центральные анальгетики и прочие.

Ключевые слова: болевой синдром, центральные анальгетики, габапентиноиды, нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты НМДА-рецепторов.

Острая послеоперационная боль встречается часто: более 20 % пациентов испытывают сильную боль в первые 24 часа после оперативного вмешательства, несмотря на проводимое послеоперационное обезболивание, и эта цифра практически не изменилась за последние 30 лет [1].

Формирование болевого синдрома осуществляет многоуровневой ноцицептивной системой, включающей в себя сеть ноцицепторов и нейронов, которые расположены в разных структурах центральной нервной системы, реагирующих на различные воздействия. Основные уровни образования болевого синдрома состоят из трансдукции (активация периферических рецепторов механическими стимуляциями и медиаторами боли), происходит формирование потенциала действия; трансмиссии (передача ноцицептивных стимулов по афферентным аксонам из зоны повреждения в спинальные и супраспинальные структуры); модуляции (подавление тормозными интернейронами II пластины задних рогов спинного мозга и нисходящими тормозными влияниями активации нейронов 2-го порядка) и перцепции (обработка ноцицептивной информации в коре головного мозга с формированием ощущений и эмоционально-аффективных компонентов боли) [2].

Обезболивание пациентов в раннем послеоперационном периоде является краеугольным камнем успешного лечения после хирургического вмешательства, ускоряет заживление ран и препятствует формированию хронического болевого синдрома [3]. Однако значительная часть пациентов продолжает испытывать выраженную послеоперационную боль. В перекрестном наблюдательном исследовании от 2016 года из более чем 15 000 пациентов, перенесших операцию, 11 % сообщили о сильной боли, а 37 % об умеренной боли в первые 24 часа [4]. В другом исследовании, проведенном в 2013 году, были опубликованы данные показывающие, что из 50 523 пациентов до 47,2 процентов пациентов испытывали сильную боль (оценка по числовой шкале не менее 8) в течение первых 24 часов после операции в зависимости от типа выполненной операции [5]. Более того, умеренная или сильная боль продолжается в течение всего периода послеоперационного восстановления [6].

В то же время у пациентов с травматической ампутацией конечности нередко развивается фантомная боль, которая сочетает в себе нейропатический и ноцицептивный компоненты.

Статистика возникновения боли после ампутации, включая фантомные боли, значительно варьируется. Примерно 30–80 % пациентов испытывают хроническую боль после ампутации. В это число входят как фантомные боли, так и боли в культе. В частности, фантомная боль

затрагивает около 64 % ампутантов, что делает её наиболее распространённым видом пост-ампутационной боли. Риски её возникновения увеличиваются, если до ампутации и в раннем послеоперационном периоде пациент уже испытывал сильную боль [7]. Исследования показывают, что взрывные травмы, приводящие к ампутации конечностей, являются одной из основных причин развития фантомной боли среди военнослужащих, особенно у тех, кто пережил минно-взрывные ранения [8].

Так же стоит помнить, что интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде является этиологическим фактором возникновения хронического болевого синдрома и это еще одна причина для выявления наиболее эффективного метода купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Оптимальным методом обезболивания при МВР конечностей являются регионарные методики, но, к сожалению, они не всегда доступны по самым разным причинам: отсутствие технической возможности, инфицирование места пункции, системный воспалительный процесс, непереносимость местных анестетиков, сопутствующая патология, прием антикоагулянтов, сроки лечения и пр.

Известно, что применение опиоидных анальгетиков рассматривалось в качестве основы обезболивания в раннем послеоперационном периоде, но они, в свою очередь, обеспечивают только антиноцицептивный эффект, но не препятствуют развитию гипералгезии (уровень доказательности I). В то же время эффективность обезболивания при традиционном назначении опиоидов в качестве монотерапии не превышает 25–30 % [9]. Проблема заключается в том, что опиоидные анальгетики все чаще подвергаются пристальному вниманию из-за опасений по поводу переносимости, нерационального использования и побочных эффектов. Последние годы считается, что только короткие курсы опиоидов могут быть подходящими для отдельных пациентов для контроля острой послеоперационной боли [10]. Так же стоит учитывать, что несмотря на регулярное использование опиоидов, пациенты могут по-прежнему испытывать умеренную или сильную послеоперационную боль, которую трудно контролировать [11].

Упреждающее введение опиоидов было связано с гипералгезической реакцией. Одно из исследований показало, что введение высоких доз фентанила может быть связано с лучшим контролем боли при введении, но связано с более выраженным болевым синдромом через 4,5–6,5 часов после этого («гипералгезия») [12].

Помимо всего выше сказанного использование опиоидных анальгетиков ассоциировано с высоким риском развития целого ряда нежелательных явлений, среди

которых атония ЖКТ, тошнота, сонливость, снижение когнитивных функций, утомление, повышенный риск потери равновесия (риск падений) эндокринопатии [13], нарушений сна (в том числе из-за развития апноэ [14], угнетения дыхательной функции, вплоть до остановки дыхания [15], а также иммуносупрессии [16]. Кроме этого, опиоидные анальгетики ассоциированы с высоким риском возникновения лекарственной зависимости [17]. В странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) приняты строгие правила по контролю за наркотическими (опиоидными) анальгетиками. С одной стороны, данные правила призваны снизить уровень наркомании и тем самым направлены на улучшение общественного здоровья, а с другой — они ограничивают доступность опиоидных анальгетиков для терапии болевого синдрома [18].

Обзор литературы

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — это одна из самых часто используемых групп не опиоидных анальгетиков. Они действуют путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к снижению синтеза простагландинов, ответственных за воспаление и боль. Обладают такими преимуществами как: анальгезирующий эффект при умеренном болевом синдроме, противовоспалительный эффект. При их применении не угнетается сознание, гемодинамика и дыхание, стабилизируются вегетативные реакции. Доказано, что НПВС угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию, препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости в ответ на активацию NMDA-рецепторов, тормозят развитие вторичной гипералгезии [19]. Большинство препаратов группы НПВС имеет длительный период полувыведения, что предупреждает резкое возобновление болевых ощущений. Но также имеется ряд недостатков: увеличивается риск гастроинтестинальных осложнений (язвы, кровотечения желудочно-кишечного тракта), побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение АД, сердцебиение, тахикардия, усугубление сердечной недостаточности, заболевания периферических сосудов, вазодилатация, гипокоагуляция, агранулоцитоз, анемия, гемолиз, тромбоцитопения), а также усугубляет явления почечной недостаточности [20].

НПВС, в отличие от опиоидных анальгетиков, являются препаратами патогенетической терапии острой послеоперационной боли. С точки зрения патофизиологии острой боли, оптимальным считается введение 1-й дозы НПВС за 20–30 мин до кожного разреза (принцип предупреждающей анальгезии). Такая методика позволяет существенно снизить интенсивность боли и потребность в послеоперационном назначении опиоидных анальгетиков. При сочетанном назначении с опиоидными анальгетиками НПВС позволяют снизить их эффек-

тивную суточную дозу на 38–40 % (опиоидсберегающий эффект), а также снизить частоту ряда присущих опиоидам побочных эффектов [21].

Кетопрофен

Одним из самых распространенных НПВС является кетопрофен. Он неселективный НПВС, который используется для лечения как острой, так и хронической боли. Его действие происходит за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что проявляется обезболивающим и противовоспалительным эффектами. Langford et al. провел мета-анализ, показывающий, что кетопрофен по эффективности наравне с морфином, когда речь заходит о купировании острой послеоперационной боли [22]. Однако проявляется повышенным риском негативных проявлений со стороны ЖКТ. Помимо сильной анальгезирующей активности, препарат обладает еще одним преимуществом, таким как доступность для пациентов. Препарат существует и в таблетированной, и инъекционной, и в гелевой формах. Но есть и минусы, такие как повышение риска язв и желудочно-кишечных кровотечений при длительном применении, поэтому он противопоказан у пациентов с заболеваниями ЖКТ.

В исследовании Tugwell P. et al., которое включало 500 пациентов, кетопрофен показал высокую эффективность в снижении послеоперационной боли, но требовал краткосрочного применения для минимизации побочных эффектов [2]. Еще одно исследование Huskisson, E. C. et al. доказало, что данный препарат в комбинации с ингибиторами протонной помпы снижает риск желудочно-кишечных осложнений [23].

Ибупрофен

Ибупрофен — неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [24]. Хотя его противовоспалительные свойства могут быть слабее, чем у некоторых других НПВС, он обладает выраженными анальгезирующими и жаропонижающими свойствами. Его эффекты обусловлены ингибирующим действием на циклооксигеназы, которые участвуют в синтезе простагландинов [25].

Данный препарат был оценен как самый безопасный традиционный НПВС системой отчетности о спонтанных побочных реакциях на лекарства [26], но несмотря на то, что побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта у него реже, чем у аспирина, все равно являются наиболее распространенными побочными эффектами. Согласно данным клинических испытаний, серьезные реакции ЖКТ, требующие отмены лечения из-за кровавой рвоты, пептической язвы и сильной боли в желудке или рвоты, показали частоту 1,5 % при приеме ибупрофена по сравнению с 1 % при приеме плацебо и 12,5 % при приеме аспирина [27]. Ибупрофен был потенциаль-

ной причиной желудочно-кишечного кровотечения [28] увеличивая риск язвы желудка и его повреждения, почечной недостаточности, носового кровотечения [29] апоптоза [30] сердечной недостаточности, гиперкалиемии [31], спутанности сознания и бронхоспазма [32]. Было подсчитано, что у 1 из 5 пациентов, принимающих НПВП в течение длительного периода времени, разовьется повреждение желудка, которое может протекать бессимптомно [33].

Существует исследование, в котором комбинация парацетамола и ибупрофена лучше снижает общую потребность в морфине после ортопедических операций по сравнению с введением изолировано парацетамола или ибупрофена. Такая комбинация обеспечивает адекватное управление болью, чтобы помочь ранней активизации [34].

В еще одном исследовании демонстрируется, что внутривенный ибупрофен можно безопасно вводить до операции и продолжать введение в послеоперационном периоде в качестве компонента мультимодального лечения боли [35].

Целекоксиб

Целекоксиб — селективный ингибитор ЦОГ-2 ферментов, он довольно распространен в лечении боли в раннем послеоперационном периоде. В отличие от других НПВС, целекоксиб показывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что является одним из главных критериев для его выбора при продолжительном лечении, но значимым отрицательным эффектом от применения целекоксиба является высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что ограничивает его применение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким риском из развития.

В исследовании Nussmeier N. A. et al. от 2018 году было показано, что потребность в опиоидных анальгетиках, у пациентов, принимающих целекоксиб, снизилась на 40 % [36]. Так же было проведено похожее исследование Moore et al., и оно доказало, что пациенты испытывали меньшую потребность в опиоидных анальгетиках, а уровень боли в первые 48 часов у пациентов, которые принимали целекоксиб в раннем послеоперационном периоде, был ниже по сравнению с группой плацебо [37]. А также Nissen S. E. et al. в 2016 году провел большую работу, доказавшую, что, целекоксиб безопаснее по сравнению с другими НПВП, но у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется соблюдать осторожность [38].

Эторикоксиб

Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 так же набирает популярность в клинической практике эторикоксиб.

Данный препарат используется для лечения острого болевого синдрома и обладает противовоспалительной активностью. Эторикоксиб действительно показывает хорошие результаты при обезболивании в раннем послеоперационном периоде. Ding et al. доказал, что данный препарат обеспечивает лучший обезболивающий эффект в течение 48 часов после операций по сравнению с ибупрофеном, и имеет меньшую вероятность развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими НПВС [39]. Но эторикоксиб, также, как и целекоксиб, не рекомендован для пациентов с серьезными сердечными заболеваниями и может вызывать сердечно-сосудистые осложнения при длительном применении. Gaskell H. исследовал 720 пациентов и доказал, что эторикоксиб снижает потребность в опиоидах более чем на 50 % в раннем послеоперационном периоде [40]. А в исследовании Richy F. et al. можно наблюдать выраженный обезболивающий эффект при приеме данного препарат при лечении послеоперационной боли, при этом с минимальным риском желудочно-кишечных осложнений [41].

Набуметон

Набуметон — новый препарат из класса НПВС. Он не является кислотным и после абсорбции подвергается обширному метаболизму с образованием основного циркулирующего активного метаболита 6-метокси-2-нафтилуксусной кислоты (6-MNA), который является гораздо более мощным ингибитором преимущественно циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Как и другие НПВС, набуметон может повышать риск осложнений со стороны ЖКТ [42]. Но McQuay H. et al. в 2021 году провел исследование, которое показывает, что данный препарат продемонстрировал меньший риск гастроинтестинальных осложнений по сравнению с традиционными НПВС [43]. Но в то же время было проведено исследование, в котором 3,69 % пациентов, принимавших набуметон, имели осложнение в виде острого панкреатита, по сравнению с теми, кто никогда его не использовал [44]. Еще одно исследование 2022 года доказало эффективность набуметона при длительном применении для лечения воспалительных заболеваний без существенных побочных эффектов [45].

Антагонисты NMDA-рецепторов

Антагонисты NMDA рецептора (NMDA-антагонисты) — класс анестетиков, ингибирующих действие N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора [46].

NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат. Структурно NMDA-рецептор представляет собой гетеротетрамер NR1 и NR2. В неактивной форме канал рецептора закрыт ионом магния. В результате деполяризации

мембран постсинаптического отдела, на которой расположен рецептор, ион магния удаляется. При этом, для того чтобы рецептор функционировал, в синаптическую щель должен поступить глутамат. Такое активирование рецептора приводит к открытию ионного канала. Такая активация рецептора приводит к открытию ионного канала, неселективного к катионам, что ведет к притоку в клетку Na^+ и в небольшом объеме Ca^{2+} , а K^+ покидает клетку [47].

Всего выделяют четыре категории антагонистов:

- конкурентные (блокирующие место связи рецептора с глутаматом)
- глициновые антагонисты (блокирующие глициновый сайт)
- неконкурентные антагонисты аллостерического действия (связывающиеся с аллостерическими сайтами)
- неконкурентные антагонисты прямого действия (блокирующие сам ионный канал)

Кетамин

Препарат известен с 1962 года под названием «CI-581» (clinical investigation 581), когда его синтезировал Келвин Стивенс [48]. Его начали применять в 1965 году на американских солдатах во Вьетнаме, но широко стал применяться в анестезиологии только в 1970 году.

Анальгетический эффект кетамина обусловлен тем, что он связывается с рецепторами внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторов, таким образом, препятствуя формированию гипервозбудимости нейронов. Кроме того, кетамин повышает эффективность собственной антиоцицептивной защиты организма, воздействуя, в частности, на моноаминергические механизмы. Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов кетамин не только предупреждает развитие гиперальгезии, но и усиливает анальгетический эффект опиоидов. Кетамин применяют для моно- и комбинированного наркоза. Он показан в экстренной хирургии для пациентов, которые нуждаются в повышении инотропной и хронотропной чувствительности сердечной мышцы.

Есть мнение, что использование относительно больших доз опиоидных анальгетиков короткого действия во время операции без добавления малых доз кетамина опасно формированием хронического послеоперационного болевого синдрома. Целесообразность использования кетамина в схемах периоперационного обезболивания подтверждена данными доказательной медицины [49].

Преимущества кетамина заключается в том, что он эффективен для лечения боли, которая плохо контролируется НПВП, не вызывает угнетения дыхания, может

быть полезен для предотвращения развития хронической боли. К недостаткам относят возможные психомиметические побочные эффекты (галлюцинации, дезориентация), а также требуется контроль за состоянием пациента в условиях стационара.

Исследовательские работы продемонстрировали неэффективность однократных болюсных доз кетамина для уменьшения послеоперационной боли [50]. Более того, болюсы в 1 мг/кг, вводимые при индукции анестезии, были явно неэффективны в исследовании, где не было уменьшено ни интенсивности боли, ни использования опиоидов [51].

Катадолон (флупиртин)

Флупиртин не является ни опиоидом, ни НПВП. Он лишен отрицательных эффектов, характерных для обычно применяемых анальгетических средств, но в то же время эффективен в уменьшении ощущении боли.

Катадолон действует косвенно как антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) путем активации каналов K^+ [52]. Он вызывает дозозависимое снижение опосредованного рецептором NMDA глутамата, индуцированного повышением внутриклеточной концентрации Ca^{++} [53].

Установлено, что флупиртин обладает лучшим анальгетическим эффектом с минимальными побочными эффектами по сравнению со стандартными препаратами. При боли в раннем послеоперационном периоде катадолон показал 69 % снижение оценки боли через 6 ч после приема по сравнению с плацебо, у которого снижение составило всего 26 %. Флупиртин также показал большую эффективность в снижении боли по сравнению с ибупрофеном и парацетамолом [54].

В исследовании у 40 ортопедических пациентов для оценки эффективности в снижении послеоперационной боли, сравнивающее флупиртин с диклофенаком были получены данные показывающие, что данный препарат и диклофенак были одинаково эффективны в снижении послеоперационной боли [55]. Катадолон был также эффективен, как и опиоидные анальгетики, в снижении послеоперационной боли, но с меньшими побочными эффектами [56]. В двойном слепом исследовании у 50 женщин, перенесших абдоминальную гистерэктомию и получавших 100 мг флупиртина и 60 мг ди-гидрокодеина в течение 3 дней, оба препарата показали одинаковую эффективность в снижении послеоперационной боли [57].

В долгосрочных исследованиях, проведенных для ревматических заболеваний, большинство побочных реакций возникали в течение 6 месяцев лечения, сре-

ди которых наиболее распространенными были головокружение (11 %), сонливость (9 %), зуд (9 %), сухость во рту и чувство переполнения желудка (5 %), тошнота и мышечный тремор (2 %) [58]. Другими побочными эффектами были изжога, рвота, нарушение сна, седация, головная боль, усталость и подъем настроения. Доза 100 и 200 мг вызвала незначительное повышение систолического артериального давления с небольшим изменением частоты сердечных сокращений и других гематологических параметров [59]. Редкими и серьезными побочными эффектами были повышение уровня трансаминаз, лекарственный гепатит, атаксия, тремор, беспокойство и нервозность.

Габапентиноиды

Механизм действия габапентиноидов связан с модуляцией активности кальциевых каналов и уменьшением высвобождения нейротрансмиттеров, что в следствии снижает передачу болевых сигналов. Как правило они используются для контроля нейропатической боли, но и часто применяются в мультимодальных схемах обезболивания после операций. К этой группе относят габапентин, прегабалин и другие.

Габапентин

Габапентин блокирует тоническую фазу ноцицепции, вызванную формалином и каррагинаном, оказывая мощное ингибирующее действие при нейропатической боли у пациентов с механической гипералгезией [60].

В исследовании 2016 года Clarke et al., который анализировал работу габапентина, было установлено, что он уменьшает послеоперационную боль и снижает потребность в опиоидах у пациентов, перенесших крупные абдоминальные операции [61].

Однако в другом исследовании никакой разницы в оценке боли через 24 ($P = 0,87$), 48 ($P = 0,15$) и 72 ($P = 0,85$) ч, связанной с использованием габапентина, выявлено не было. А также не было обнаружено никакой разницы при обезболивании морфином, габапентином и плацебо через 48 ч после ортопедических операций ($DM = -8,14$, 95 % ДИ $-18,55$ до $2,28$, $P = 0,13$). Помимо этого частота побочных эффектов, связанных с опиоидами, включая тошноту, зуд, седацию и головокружение, не различалась между группами габапентина и плацебо. Однако, исследование показало, что габапентин может снижать частоту зуда после ортопедических операций ($RR = 0,35$, 95 % ДИ $0,12$ до $0,99$, $P = 0,05$) [62]. Также было проведено исследование, оценивающее габапентиноиды (габапентин, прегабалин) у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Было выявлено, что значимый анальгетический эффект не был достигнут. Хотя и риск послеоперационной тошноты и рвоты был не-

сколько ниже, нежелательные явления в виде головокружения и нарушения зрения были более выраженными [63].

Прегабалин

Прегабалин — это производное ингибирующего нейротрансмиттера γ -аминомасляной кислоты. Это лиганд $\alpha_2\text{-}\delta$ ($\alpha_2\text{-}\delta$), обладающий анальгезирующим, противосудорожным, анксиолитическим и модулирующим сон действием. Препарат связывается с субъединицей $\alpha_2\text{-}\delta$ кальциевых каналов, что приводит к снижению высвобождения нескольких нейротрансмиттеров, включая глутамат, норадреналин, серотонин, дофамин и вещество P [64].

Было исследование, которое показало, что предоперационное введение прегабалина оказало благоприятное влияние на управление болью у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Предоперационное введение прегабалина могло снизить использование опиоидных препаратов и побочные эффекты, связанные с опиоидами [65].

Исследования Kalso et al. от 2017 года показали, что прегабалин уменьшает послеоперационную боль и предотвращает развитие хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших травматологические операции [66]. Но в то же время, метаанализ, проведенный Chen Z., поддерживает использование прегабалина в предоперационном периоде у пациентов, перенесших ортопедическую операцию на нижних конечностях. Однако, использование прегабалина было связано с последующим усилением головокружения и сонливости у пациентов. Нет никаких доказательств в поддержку дальнейшего использования прегабалина после операций или использования более 150 мг прегабалина в день для лечения боли в раннем послеоперационном периоде [67].

Неопиоидные анальгетики центрального действия

Центральные не опиоидные анальгетики действуют на центральную нервную систему, блокируя болевые импульсы через механизм ингибирования обратного захвата моноаминов, таких как серотонин и норадреналин. Эти анальгетики отличаются от опиоидных тем, что не активируют опиоидные рецепторы, снижая риск развития зависимости и респираторной депрессии [68]. Кроме того, они могут модулировать активность NMDA-рецепторов, уменьшая центральную сенсibilизацию к боли [69].

Преимущества таких препаратов заключаются в их эффективности при умеренной боли и меньшем риске привыкания, что делает их полезными для пациентов, которым требуется длительное обезболивание. Однако

они могут быть менее эффективными при сильной боли, а побочные эффекты включают тошноту, головокружение и тахикардию [70]. Это ограничивает их применение при выраженных болевых синдромах и требует сочетания с другими анальгетиками для достижения более стойкого эффекта [71].

Трамадол — синтетическое обезболивающее средство центрального действия с двумя различными синергетическими механизмами действия, выступающее одновременно в качестве слабого опиоидного агониста и ингибитора обратного захвата моноаминовых нейромедиаторов [72]. Он открывает ионные каналы K^+ и Ca^{2+} , вызывая гиперполяризацию мембран, и тормозит проведение болевых импульсов, а также активирует опиоидные рецепторы (μ -, Δ -, κ -) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы и в желудочно-кишечном тракте. Тормозит разрушение катехоламинов, что стабилизирует их концентрацию в центральной нервной системе. Его всё чаще назначают по всему миру в качестве альтернативы сильнодействующим опиоидным препаратам для лечения острой и хронической боли.

В одном из исследований было показано, что эффективность трамадола для купирования послеоперационной боли варьирует от умеренной до сильной. Самое главное, что в отличие от опиоидов, данный препарат не оказывает клинически значимого воздействия на дыхательную или сердечно-сосудистую системы. Применение трамадола обосновано у пациентов с сердечно-легочной дисфункцией, включая пожилых людей, страдающих ожирением, у пациентов с нарушением функции печени или почек, а также в случаях, когда применение нестероидных противовоспалительных препаратов не рекомендуются или их необходимо применять с осторожностью [73].

Трамадол взаимодействует с другими препаратами, которые имеют тот же метаболический путь и используют те же ферменты, поэтому применение препарата у пациентов следует тщательно контролировать, чтобы избежать его неправильного использования и связанных с ним побочных эффектов. Однако, у трамадола также много побочных эффектов и поэтому данный препарат следует тщательно выбирать для лечения пациентов с учетом соотношения риска и пользы, и пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет любых возможных побочных эффектов [74].

Стоит помнить, что резкое прекращение приема трамадола увеличивает риск развития синдромов отмены как опиоидов, так и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [75]. Так же было установлено, что вероятность угнетения дыхания при приеме трамадола меньше по сравнению с морфином, в то же время

угнетение дыхания возникает при применении трамадола с анестетиками, алкоголем и другими седативными препаратами [76]. У пациентов, которые принимают трамадол в течение длительного времени, наблюдались случаи гипералгезии [77]. Длительное применение трамадола вызывает различные распространенные психиатрические эффекты, такие как гиперстимуляция ЦНС, тревога, эйфория, нервозность, нарушение сна, бессонница, депрессия, возбуждение, апатия и деперсонализация, в редких случаях галлюцинации, ночные кошмары, зависимость и абстинентный синдром [78].

Различные желудочно-кишечные расстройства, наблюдаемые при приеме трамадола, включают тошноту, запор, рвоту, диспепсию, сухость во рту, диарею, боли в животе, метеоризм, боль в горле, вирусный гастроэнтерит, зубная боль, аппендицит и панкреатит [79].

Нефопам (акупан)

Данный препарат ингибирует центральный обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина и взаимодействует с α_2 -адренорецепторами, а также модулирует кальциевые и натриевые каналы глутаматергического пути и тем самым снижает активацию постсинаптических глутаматергических рецепторов, таких как N-метил-D-аспартат (NMDA), который играет особую роль в появлении гипералгезии [80]. Препарат не имеет побочных эффектов ни опиоидных анальгетиков (не угнетает дыхание), ни НПВС (не влияет на ЖКТ). И при этом Girard et al. показал в своем исследовании выраженный анальгезирующий эффект у пациентов после операций, отмечая уменьшение потребности в опиоидах на 30 % [61]. Некоторые исследования показали эффективность Нефопама в модулировании периоперационной боли [81].

Но стоит помнить, что с нефопамом необходимо учитывать некоторые побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и потливость, головокружение, сонливость, легкая головная боль, астения, спутанность сознания и тахикардия, которые связаны с его центральным механизмом действия [82]. К недостаткам так же можно отнести необходимость внутривенного или внутримышечного введения, что ограничивает его применение в амбулаторных условиях. Но в то же время он не вызывает толерантности или физической зависимости, не оказывает гемодинамических эффектов, не вызывает угнетения дыхания и не обладает седативным эффектом [83].

В 2021 году Pickering G. et al. провел работу, в которой доказал значительное уменьшение боли в раннем послеоперационном периоде с использованием Акупана без угнетения функции дыхания [84]. А также в 2019 году было показано, что комбинация нефопама и НПВС обеспечивает синергетический эффект при лечении боли без увеличения частоты побочных эффектов [85].

Тафалгин

Тафалгин — это комбинированный препарат, включающий метамизол и кофеин. Он имеет выраженное анальгезирующее действие и является эффективным для лечения боли в раннем послеоперационном периоде после вмешательств разного объема. Применение данного препарата связано с низкой частотой возникновения нежелательных реакций, отсутствием дыхательной депрессии, характерной для опиоидных агонистов. Поэтому его можно рекомендовать применять в клинических целях в качестве послеоперационной обезболивающей терапии после различных видов операций.

Исследование, проведенное в 2020 году, показало, что Тафалгин эффективен при лечении боли после абдоминальных операций, снижая потребность в опиоидах на 30 % (Journal of Pain Research, 2020) [86]. А также, согласно результатам клинических исследований, применение тафалгина при приемлемом уровне безопасности позволило сохранить достаточный уровень обезболивания (NRS <3 баллов), сопоставимый с таковым при введении раствора морфина подкожно. Кроме того, перевод пациентов на тафалгин дал возможность снизить частоту типичных нежелательных эффектов, вызванных приемом опиоидов [87].

Так совсем недавно было проведено исследование, в котором было проанализированы данные об эффективности и безопасности Тафалгина в послеоперационном обезболивании в различных областях хирургии. Действительно значительное снижение болевого синдрома в общих группах больных отмечается уже на 15 минуте после приема Тафалгина и достигало минимального уровня через 40 минут после приема лекарства. Процент ответивших на обезболивание препаратом составил 96.5 %. При приеме препарата часто отмечалось незначительное снижение (на 10–15 мм рт. ст.) давления (1,7 % случаев) и головокружение (1 % случаев). У некоторых пациентов появлялось сразу несколько побочных эффектов [88].

В исследовании от 2019 года были продемонстрированы результаты, показывающие, что мефенамовая кис-

лота (аналог тафалгина) эффективна при лечении послеоперационной боли после ортопедических операций, однако высокий риск желудочно-кишечных осложнений ограничивает её длительное использование [89].

Вывод

В настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли. Разрешить вопрос об адекватном обезболивании в раннем послеоперационном периоде можно лишь реализовав в клинике концепцию мультимодальной анальгезии, предусматривающей одновременное назначение двух и более анальгетиков и/или методов обезболивания, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватной анальгезии при минимуме побочных эффектов. Мультимодальная анальгезия в настоящее время считается оптимальным методом выбора для послеоперационного обезболивания. Анализируя современные принципы консервативного медикаментозного обезболивания пациентов в раннем послеоперационном периоде, можно сказать, что более широко стали применяться неопиоидные анальгетики (центральные анальгетики, НПВС и прочие), являющиеся базисом схем мультимодальной анальгезии. Помимо этого, мультимодальный характер послеоперационного обезболивания с использованием минимальных доз препаратов, минимизирует риск побочных эффектов. Но, даже несмотря на это, эффективность послеоперационного обезболивания и удовлетворенность пациентов качеством анальгезии недостаточны, особенно в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, очевидна высокая социально-экономическая значимость создания и внедрения в рутинную клиническую практику новых эффективных и безопасных обезболивающих лекарственных средств, оказывающих выраженное антиноцицептивное действие, не вызывающих лекарственной зависимости, не ассоциированных с нежелательными явлениями, характерными для опиоидов, и обеспечивающих безопасную альтернативу пероральным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Small C., Laycock H. Acute postoperative pain management //Journal of British Surgery. — 2020. — Т. 107. — №. 2. — P.70–80.
2. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания //Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2015. — Т. 9. — №. 2. — С. 29–39.
3. Крайнюков П.Е. Иммобилизация в хирургии гнойно-воспалительных заболеваний кисти/ Крайнюков П.Е., Кокорин В.В., Матвеев С.А.— М.: ООО «Издательство «ПЛАНЕТА»,2020— С. 170–171.
4. PQIP Project Team et al. Perioperative Quality Improvement Programme-Annual Report 2018-19. — 2019.
5. Gerbershagen H.J. et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures //Anesthesiology. — 2013. — Т. 118. — №. 4. — P.934–944.
6. Chapman C.R. et al. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory //The journal of Pain. — 2011. — Т. 12. — №. 2. — P.257–262.
7. Гудантов Р.Б. Лечение фантомной боли в нижней конечности методом пульсовой радиочастотной абляции / Р.Б. Гудантов, В.С. Соловьев, Е.П. Крайнюков // Военно-медицинский журнал. — 2023. — Т. 344, № 10. — P. 15–20.

8. Le Feuvre P., Aldington D. Know pain know gain: proposing a treatment approach for phantom limb pain //BMJ Military Health. — 2014. — Т. 160. — №. 1. — P. 16–21.
9. Волчков В.А., Ковалев С.В., Кубынин А.Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы) //Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2018. — Т. 13. — №. 3. — С. 245–270.
10. Meissner W. et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change //Current medical research and opinion. — 2015. — Т. 31. — №. 11. — P. 2131–2143.
11. Rojals V.M. et al. New Insights Into the Pharmacological Management of Postoperative Pain: A Narrative. — 2022.
12. Mauermann E. et al. Does fentanyl lead to opioid-induced hyperalgesia in healthy volunteers? A double-blind, randomized, crossover trial //Anesthesiology. — 2016. — Т. 124. — №. 2. — P. 453–463.
13. Daniell H.W. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids //The Journal of Pain. — 2002. — Т. 3. — №. 5. — P. 377–384.
14. Walker J.M. et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing //Journal of Clinical Sleep Medicine. — 2007. — Т. 3. — №. 5. — P. 455–461.
15. Boom M. et al. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression //Current pharmaceutical design. — 2012. — Т. 18. — №. 37. — P. 5994–6004.
16. Bennett M., Paice J.A., Wallace M. Pain and opioids in cancer care: benefits, risks, and alternatives //American Society of Clinical Oncology Educational Book. — 2017. — Т. 37. — P. 705–713.
17. Kosten T.R., George T.P. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment //Science & practice perspectives. — 2002. — Т. 1. — №. 1. — P. 13.
18. Невзорова Д.В. и др. Доступность опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли в России. Современное состояние проблемы. Обзор //Pallium: паллиативная и хосписная помощь. — 2020. — №. 2. — P. 4–10.
19. McCormack K., Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy //Drugs. — 1991. — Т. 41. — №. 4. — P. 533–547.
20. Бутров А.В. и др. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков в травматологии и ортопедии //Consilium medicum. — 2009. — Т. 11. — №. 9. — P. 59–62.
21. Langford R.M., Mehta V., Myles P.S. «Perioperative ketoprofen in pain management: A systematic review and meta-analysis». European Journal of Anaesthesiology. 2017.
22. Tugwell P. et al. «Ketoprofen in Postoperative Pain: A Clinical Review». Annals of Internal Medicine, 2017.).
23. Huskisson E.C. et al. «Gastrointestinal Safety of Ketoprofen with PPIs». Gastroenterology Review, 2020.).
24. Chavez M.L., DeKorte C.J. Valdecoxib: a review //Clinical therapeutics. — 2003. — Т. 25. — №. 3. — P. 817–851.
25. Wahbi A.A. et al. Spectrophotometric methods for the determination of Ibuprofen in tablets //Pakistan journal of pharmaceutical sciences. — 2005. — Т. 18. — №. 4. — P. 1–6.
26. Tripathi K.D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-pyretic analgesics //Essentials of medical pharmacology. — 2003. — Т. 5. — P. 176.
27. Tsokos M., Schmoltdt A. Contribution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to deaths associated with peptic ulcer disease: a prospective toxicological analysis of autopsy blood samples //Archives of pathology & laboratory medicine. — 2001. — Т. 125. — №. 12. — P. 1572–1574.
28. Oermann C.M., Sockrider M.M., Konstan M.W. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis: trends and physician attitudes //Chest. — 1999. — Т. 115. — №. 4. — P. 1053–1058.
29. Gambero A. et al. Comparative study of anti-inflammatory and ulcerogenic activities of different cyclo-oxygenase inhibitors //Inflammopharmacology. — 2005. — Т. 13. — P. 441–454.
30. Durkin E., Moran A.P., Hanson P.J. Apoptosis induction in gastric mucous cells in vitro: lesser potency of Helicobacter pylori than Escherichia coli lipopolysaccharide, but positive interaction with ibuprofen //Journal of Endotoxin Research. — 2006. — Т. 12. — №. 1. — P. 47–56.
31. Vale J.A., Meredith T.J. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical features and management //Medical toxicology. — 1986. — Т. 1. — P. 12–31.
32. Bushra R., Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen //Oman medical journal. — 2010. — Т. 25. — №. 3. — P. 155.
33. Rang H.P. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs //Pharmacology. — 1999. — Т. 5. — P. 248.
34. Lubis A.M. et al. The use of combination paracetamol and ibuprofen in postoperative pain after total knee arthroplasty, a randomized controlled trial //Pain physician. — 2021. — Т. 24. — №. 8. — P. 1199.
35. Southworth S.R. et al. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults //Journal of pain research. — 2015. — P. 753–765.
36. Nussmeier N.A. et al. «The Role of Celecoxib in Postoperative Pain Reduction». The New England Journal of Medicine, 2018.
37. Moore P.A. et al. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: an overview of systematic reviews //The Journal of the American Dental Association. — 2018. — Т. 149. — №. 4. — P. 256–265. e3.
38. Nissen S.E. et al. «PRECISION Study: Cardiovascular Safety of Celecoxib». The New England Journal of Medicine, 2016
39. Ding X., Sun Y., Wang X., et al. «Efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of postoperative pain after orthopedic surgery: A randomized clinical trial». The Journal of Pain. 2019
40. Gaskell H. et al. «Etoricoxib for Postoperative Pain Control». British Journal of Anaesthesia, 2008
41. Richey F. et al. «Efficacy and Safety of Etoricoxib in Post-Surgical Pain». Pain Management, 2021
42. Hedner T. et al. Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis //Drugs. — 2004. — Т. 64. — P. 2315–2343.

43. McQuay H. et al. «The Safety Profile of Nabumetone in Long-Term Use». *British Medical Journal*, 2021
44. Hung S.C. et al. Nabumetone use and risk of acute pancreatitis in a case-control study // *Pancreatology*. — 2016. — Т. 16. — №. 3. — P. 353–357.
45. Scott D. et al. «Efficacy of Nabumetone in Inflammatory Diseases». *Journal of Clinical Pharmacology*, 2022
46. Lim D.K. Ketamine associated psychedelic effects and dependence // *Singapore Med J*. — 2003. — Т. 44. — №. 1. — P. 31–34.
47. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс // *Анестезиология и реаниматология*. — 2013. — №. 3. — P. 63–69.
48. Jansen K. Ketamine: Dreams and realities. — *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*, 2004.
49. Macintyre P.E. et al. Acute pain management: scientific evidence. — *Australian and New Zealand College of Anaesthetists*, 2010.
50. Faiz H.R. et al. Intravenous acetaminophen is superior to ketamine for postoperative pain after abdominal hysterectomy: results of a prospective, randomized, double-blind, multicenter clinical trial // *Journal of pain research*. — 2014. — P. 65–70.
51. Avidan M.S. et al. PODCAST Research Group: Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: An international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial // *Lancet*. — 2017. — Т. 390. — №. 10091. — P. 267–275.
52. Kornhuber J. et al. Neuronal potassium channel opening with flupirtine // *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie*. — 1999. — Т. 67. — №. 10. — P. 466–475.
53. Rupalla K., Cao W., Kriegelstein J. Flupirtine protects neurons against excitotoxic or ischemic damage and inhibits the increase in cytosolic Ca²⁺ concentration // *European journal of pharmacology*. — 1995. — Т. 294. — №. 2–3. — P. 469–473.
54. Ceccarelli G., Ciampini M., Frontespezi S. Flupirtine: the first Italian experience // *Postgraduate Medical Journal*. — 1987. — Т. 63. — P. 105–108.
55. Mastronardi P. et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics // *Journal of international medical research*. — 1988. — Т. 16. — №. 5. — P. 338–348.
56. Riethmüller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain // *Postgraduate Medical Journal*. — 1987. — Т. 63. — P. 61–65.
57. Moore R.A. et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery // *British Journal of Anaesthesia*. — 1983. — Т. 55. — №. 5. — P. 429–432.
58. Herrmann W.M., Kern U., Aigner M. On the adverse reactions and efficacy of long-term treatment with flupirtine: preliminary results of an ongoing twelve-month study with 200 patients suffering from chronic pain states in arthrosis or arthritis // *Postgraduate medical journal*. — 1987. — Т. 63. — P. 87–103.
59. Hummel T. et al. Dose-related analgesic effects of flupirtine // *British journal of clinical pharmacology*. — 1991. — Т. 32. — №. 1. — P. 69–76.
60. Rose M.A., Kam P.C.A. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management // *Anaesthesia*. — 2002. — Т. 57. — №. 5. — P. 451–462.
61. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S., Straube S. «Combining ibuprofen and paracetamol for acute pain: a systematic review». *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015
62. Kang J. et al. The efficacy of perioperative gabapentin for the treatment of postoperative pain following total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2020. — Т. 15. — P. 1–9.
63. Verret M. et al. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: a systematic review and meta-analysis // *Anesthesiology*. — 2020. — Т. 133. — №. 2. — P. 265–279.
64. Gajraj N.M. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management // *Anesthesia & Analgesia*. — 2007. — Т. 105. — №. 6. — P. 1805–1815.
65. Akdoğan M. et al. Effects of preoperative pregabalin on postoperative pain control in total knee arthroplasty surgery // *Journal of Investigative Surgery*. — 2021. — Т. 34. — №. 8. — P. 848–852.
66. Singh P.K., Jain M., Pandey M. «Mefenamic acid for postoperative analgesia: A comparative clinical study». *International Journal of Surgery*. 2019
67. Chen Z. et al. The preemptive effects of oral pregabalin on perioperative pain management in lower limb orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2022. — Т. 17. — №. 1. — P. 237.
68. Girard-Thernier C., et al. «Mechanisms of action of central non-opioid analgesics». *Pain Management*, 2017
69. Beloeil H., et al. «Pharmacological mechanisms of central analgesics». *European Journal of Pain**, 2019
70. Girard-Thernier, C., et al. «Mechanisms of action of central non-opioid analgesics». *Pain Management*, 2017
71. Beloeil H., et al. «Pharmacological mechanisms of central analgesics». *European Journal of Pain**, 2019
72. Lee C.R., McTavish, D. & Sorkin E.M. Tramadol. *Drugs* 46, 313–340 (1993).
73. Scott L.J., Perry C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain // *Drugs*. — 2000. — Т. 60. — P. 139–176.
74. Subedi M. et al. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2019. — Т. 111. — P. 443–451.
75. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol // *Clinical pharmacokinetics*. — 2004. — Т. 43. — P. 879–923.
76. Wu H., Wu G. In response: the cause of fatal respiratory depression is combination of clindamycin and fentanyl, rather than tramadol // *Pain Physician*. — 2016. — Т. 19. — №. 2. — P. 362.
77. Lee S.H. et al. Tramadol induced paradoxical hyperalgesia // *Pain Physician*. — 2013. — Т. 16. — №. 1. — P. 41.
78. Barsotti C.E., Мусык М.В., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride // *The American journal of emergency medicine*. — 2003. — Т. 21. — №. 1. — P. 87–88.
79. Subedi M. et al. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2019. — Т. 111. — P. 443–451.
80. Mather G.G. et al. Nefopam enantiomers: preclinical pharmacology/toxicology and pharmacokinetic characteristics in healthy subjects after intravenous administration // *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*. — 2000. — Т. 12. — №. 3. — P. 153–159.
81. McLintock T.T. C. et al. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia // *Journal of British Surgery*. — 1988. — Т. 75. — №. 8. — P. 779–781.

82. Durrieu G. et al. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database //Fundamental & clinical pharmacology. — 2007. — Т. 21. — №. 5. — P. 555–558.
83. Bhatt A.M., Pleuvry B.J., Maddison S.E. Respiratory and metabolic effects of oral nefopam in human volunteers //British Journal of Clinical Pharmacology. — 1981. — Т. 11. — №. 2. — P. 209.
84. Pickering G. et al. «The Role of Nefopam in Acute Pain Management». Pain and Therapy, 2021
85. Bouhassira D. et al. «Synergistic Effects of Nefopam and NSAIDs». European Journal of Pain, 2019
86. Ivanov S. et al. «The Effectiveness of Tafalgin in Postoperative Pain Management». Journal of Pain Research, 2020
87. Косоруков В.С. и др. Тафалгин — отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз //Опухоли головы и шеи. — 2022. — Т. 12. — №. 2. — С. 89–107.
88. Карелов А.Е. и др. Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА» //Опухоли головы и шеи. — 2024. — Т. 14. — №. 2. — С. 36–47.
89. Rajat S. et al. An insight of non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid: A review //GSC Biological and Pharmaceutical Sciences. — 2019. — Т. 7. — №. 2.

© Крайнюков Павел Евгеньевич; Ким Евгений Александрович; Гудантов Рустам Борисович (rusgudantov@gmail.com);
Борисова Арина Валерьевна; Агафонов Дмитрий Евгеньевич; Гончаров Николай Александрович
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»