

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ ФЛУПИРТИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Никифоров А.С., Иванов И.М., Юдин М.А., Орлова А.Б.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный
научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»*

Министерства обороны Российской Федерации,

195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

телефон: 8 (812)775-02-41; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Резюме. Флупиртин - селективный активатор нейрональных калиевых каналов центрального действия. Препарат обладает анальгетическим действием и при сопоставимой эффективности по сравнению с опиатами флупиртин оказывает меньшее влияние на центральную нервную систему, не подавляет дыхательную или сердечно-сосудистую системы и не вызывает привыкания и аддитивного действия даже при курсовом длительном применении в отличие от промедола и бупренорфина. Флупиртин оказывает влияние на нейромедиаторные системы центральной нервной системы (глутаматергическую, адренергическую и серотонинергическую) и обладает нейропротективным, мембраностабилизирующим и гиперполяризующим эффектами, которые лежат в основе его центрального обезболивающего и противосудорожного действия. За счет наличия миорелаксирующего действия препарат эффективен при купировании боли, вызванной миоспастическим компонентом. При этом флупиртин не обладает жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. До 2018 года препарат был зарегистрирован в Российской Федерации и назначался для купирования острой и хронической боли при мышечных спазмах, головной боли, болевого синдрома при злокачественных новообразованиях и посттравматической боли. В настоящее время препараты, содержащие в качестве действующего вещества флупиртин, на территории Российской Федерации не зарегистрированы. При

этом превосходящие по эффективности и переносимости данные его фармакологической активности по сравнению с обезболивающими средствами, рекомендованных к применению на догоспитальных этапах медицинской эвакуации определяют перспективы его отнесения к вероятному кандидату боевого анальгетика.

Ключевые слова: флупиртин, клинические исследования, обезболивающее действие, безопасность, переносимость.

CLINICAL STUDIES OF THE PAIN-RELIEF EFFECT AND SAFETY OF FLUPIRTINE (REVIEW OF LITERATURE)

Nikiforov A.S., Ivanov I.M., Yudin M.A., Orlova A.B.

*Federal State Budgetary Establishment «State Research Testing Institute of Military
Medicine» of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
195043, Russia, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya street, house 4
Tel.: 8 (812)775-02-41; e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Abstract. Flupirtine is a selective activator of neuronal potassium channels of central action. Taking analgesics and with gradual effectiveness compared to opiates, flupirtine has a lesser effect on the central nervous system, does not suppress the initial or cardiovascular system and does not cause addiction and additive action even with a course of long-term use, unlike promedol and buprenorphine. Flupirtine affects the neurotransmitter systems of the central nervous system (glutamatergic, adrenergic and serotonergic) and has neuroprotective, membrane-stabilizing and hyperpolarizing effects, which cause its central analgesic and anticonvulsant action. Due to the international muscle relaxant effect, the drug is effective in stopping pain caused by the myospasmodic component. At the same time, flupirtine does not have antipyretic and anti-inflammatory properties. Until 2018, the drug was registered in the Russian Federation and was prescribed to relieve acute and chronic pain in muscle spasms, headaches, pain syndrome in malignant neoplasms and post-traumatic pain. Currently, drugs containing flupirtine as an active substance are not registered in the Russian Federation. At the same time, superior data on the effectiveness and tolerability of its pharmacological activity compared to painkillers preferred for use at pre-hospital stages of medical evacuation determine the prospects for classifying it as a probable candidate for combat analgesics.

Keywords: flupirtine, clinical studies, pain-relief effect, safety, tolerability.

Введение

Флупиртин впервые введен в клиническую практику в Федеративной Республике Германии в 1986 году. Основу фармакологического действия флупиртина, определяющую спектр показаний к его применению, составляет анальгетическое действие, обусловленное преимущественно селективной активацией калиевых каналов нейрональных мембран. За счет активации нейрональных калиевых каналов флупиртин облегчает генерацию М-токов в результате которых происходит ингибирование избыточной нейрональной активности [1]. Опосредованное влияние препарата на нейромедиаторные системы центральной нервной системы (ЦНС) (глутаматергическую, адренергическую и серотонинергическую) лежит в основе его нейропротективного действия.

Дополнительным фармакологическим эффектом флупиртина является миорелаксация, что особенно актуально при лечении боли, вызванной миоспастическим компонентом. При этом препарат не обладает жаропонижающими или противовоспалительными свойствами, характерными для нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Флупиртин также характеризуется мембраностабилизирующим и гиперполяризующим эффектами в отношении ЦНС, которые лежат в основе его центрального обезболивающего и противосудорожного действия [2].

В настоящее время лекарственные препараты, содержащие флупиртин запрещены для клинического применения в большинстве стран Европы, в том числе и в Российской Федерации. На основании проведенной экспертной оценке в 2018 году было установлено, что риск от приёма флупиртина превалирует над пользой ввиду по причине выраженной гепатотоксичности. До этого времени в Европе флупиртин считался одним из наиболее предпочтительных анальгетиков для лечения костно-мышечной боли. Однако его использование за пределами Европы было ограничено из-за отсутствия доказательной базы, подтверждающей безопасность препарата и необходимость его применения. Для восполнения этого пробела в 2011 году независимые европейские

исследовательские институты выполнили повторный анализ всех доступных данных рандомизированных контролируемых испытаний, в том числе ранее не опубликованных [3]. В США в 2012 году препарат прошел вторую фазу клинических исследований для лечения фибромиалгии, однако результаты так и не были опубликованы [4].

До 2018 года флупиртин был зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Катадолон® и был доступен в лекарственной форме «капсулы по 100 мг для приема внутрь» и назначался для купирования острой и хронической боли при мышечных спазмах (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, фибромиалгия), головной боли, болевого синдрома при злокачественных новообразованиях и посттравматической боли. В настоящее время препараты, содержащие в качестве действующего вещества флупиртин, на территории Российской Федерации не зарегистрированы ввиду возможности риска развития повреждения печени.

Материалы и методы. В исследовании выполнен обзор данных литературы, посвященных клиническим исследованиям обезболивающего действия, безопасности и переносимости флупиртина. Проанализированы результаты 8 клинических исследований, проведенных в Российской Федерации и внесенных в официальный реестр Минздрава России (www.grls.rosminzdrav.ru), а также 22 зарубежных исследований, включенных в международный реестр International Clinical Trials Registry Platform.

Результаты и их обсуждение.

Клинические исследования фармакологической активности флупиртина

Первые клинические исследования эффективности флупиртина с участием здоровых добровольцев проведены Bromm B. et al, который изучал препарат при внутривенном введении (в/в) в дозе 80 мг в сравнении с опиоидным анальгетиком пентазоцином при внутримышечном введении (в/м) в дозе 30 мг. В качестве изучаемых параметров рассматривали субъективную оценку интенсивности боли (E), соматосенсорные вызванные потенциалы мозга (SEP), звуковые вызванные потенциалы (AEP), а также спектральную плотность

мощности электроэнцефалографии (ЭЭГ) до и после их приема. Оба вида терапии способствовали уменьшению болевых ощущений, в то время как оценка болевого раздражения при приеме плацебо не изменялась. Влияние на болевой порог сопровождалось значительными изменениями SEP. Если амплитуда пиков позднего компонента SEP снижалась после приема обоих препаратов, то показатели AEPs не изменялись, что свидетельствовало о различном влиянии изучаемых препаратов на проводники болевой чувствительности [5].

По анальгетической эффективности флупиртин был сопоставим с пентазоцином. Выявлены различия в ЭЭГ характеризовались как опиат-подобные, характерные для пентазоцина, тогда как флупиртин повышал относительную мощность тета- и бета-ритма. Полученные клинические данные подтверждали экспериментальные наблюдения о том, что флупиртин и пентазоцин обладают различными механизмами центральной антиноцицептивной активности [5, 6].

Позднее было доказано наличие у флупиртина миорелаксантного действия. Так выраженность спинального полисинаптического сгибательного рефлекса, опосредованного NMDA-рецепторами, уменьшалась на фоне приема флупиртина, в то время как проявления моносинаптического рефлекса Хоффмана не изменялись. В исследовании с участием здоровых добровольцев в течение 2-х часов после приема флупиртина в дозе 200 мг отмечено значительное ослабление полисинаптического сгибательного рефлекса. Период регистрируемого миорелаксирующего действия флупиртина был сопоставим с продолжительностью его анальгетического эффекта [4] с максимумом (по уровню интегральной электронейромиографии) через 60 мин после приема [7].

Известны данные рандомизированного двойного слепого исследования флупиртина у 21 пациента с болезнью Паркинсона. При оценке по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона после курсового приема 50-100 мг флупиртина в течение 22 дней достоверных различий выявлено не было. На основании полученных данных было сделано предположение об отсутствии влияния препарата на дофаминергическую систему [8].

Клинические исследования эффективности и безопасности флупиртина при мышечно-скелетной боли

В открытом многоцентровом исследовании получены данные о эффективности флупиртина при лечении острой и хронической боли, связанной с мышечным напряжением. Препарат снижал интенсивность боли, оказывал миорелаксирующее действие при болевом синдроме, сопровождавшем повреждение опорно-двигательного аппарата. Эти эффекты сопровождалось улучшением сна и восстановлением объема движений, что заметно улучшало качество жизни пациентов. Эффективность и переносимость препарата, по данным клинических наблюдений, были оценены врачами и пациентами в основном как «хорошие» и «очень хорошие» [9].

В пост-клиническом исследовании флупиртин сравнивали с плацебо и стандартными анальгетиками по эффекту обезболивания и переносимости. При приеме флупиртина в дозе 200-300 мг в день в течение недели у большинства испытуемых регистрировали выраженное обезболивающее действие, которое составило 94 %, 89,4 % и 85,9 % у пациентов с острой, подострой и хронической болью, соответственно. Увеличение дозы флупиртина до 300 мг/день позволяло достичь анальгетической активности сопоставимой с трамадолом в дозе 150 мг/день при лечении подострой боли в нижней части спины [4].

В ходе ретроспективного анализа 8-ми рандомизированных контролируемых клинических испытаний III-IV фаз, в которые были включены пациенты с подострой и хронической костно-мышечной болью эффективность и переносимость флупиртина в дозах 100 – 400 мг/сут сравнивали с плацебо и другими анальгетиками. На основании 3337 протоколов оценки болевых ощущений, лечение флупиртином и препаратами сравнения приводило к значительному снижению интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем, начиная с 4-го дня лечения (флупиртин) или 5-го дня лечения (препараты сравнения). Флупиртин не уступал препаратам сравнения по эффективности и демонстрировал лучшую переносимость, которая подтверждалась меньшей частотой появления нежелательных реакций [3].

В другом открытом клиническом исследовании эффективность флупиртина оценена на 50 пациентах с миофасциальным болевым синдромом. У 35 пациентов (70 %) ежедневный прием флупиртина в дозах 300-400 мг/сут (в отдельных случаях – 600 мг/сут) обеспечивал полное купирование болевого синдрома [10]. Флупиртин в дозе 380 мг/сут оказался более эффективнее аспирином в дозе 1800 мг/сут по уровню снижения боли в поясничном и шейном отделе позвоночника. Так у 25% пациентов, принимавших флупиртин, болевой синдром был полностью купирован, а в 46% случаев пациенты сообщали об улучшении состояния. Доля последних после приема аспирина не превышала 35% [4].

Известно, что в патогенезе хронической боли в спине большое значение имеет миоспастический компонент, и в этой связи анальгетики с дополнительным миорелаксирующим эффектом могут иметь преимущество перед другими методами лечения. Первый случай успешного лечения флупиртином описан у пациента с хроническим скелетно-мышечным и плечевым болевым синдромом (в течение 7 лет) вследствие травмы. После безуспешного лечения препаратами различных фармакологических групп применение флупиртина в дозе 100 мг три раза в день обеспечило снижение интенсивности боли на 50-60 % и эффективность выполнения реабилитационных мероприятий [11].

В исследовании с участием 30 пациентов с хронической болью в спине, не восприимчивой к другой терапии, оценивали эффективность флупиртина в пролонгированной лекарственной форме. Применение препарата в течение 2-х недель приводило к достоверной коррекции всех удельных показателей болевого синдрома в среднем на 18-48 %. При субъективной оценке интенсивности боли в баллах на фоне его назначения отмечали достоверное уменьшение показателя от $7,0 \pm 1,3$ до $3,0 \pm 1,4$ баллов. Помимо доказанной эффективности флупиртин пролонгированного действия характеризовался удовлетворительной переносимостью у пациентов с хронической болью в спине [12].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проводили сравнение эффективности флупиртина в форме с замедленным высвобождением с трамадолом для лечения боли в нижней части спины умеренной и тяжелой степени ($n = 363$). Установлено, что анальгезирующий эффект флупиртина в дозе 400 мг соответствовал трамадолу 200 мг и превосходил плацебо [13]. Обезболивающее действие флупиртина отмечено также в меньших дозах. Так препарат в дозе 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель у 90 пациентов с жалобами на спондилогенную дорсалгию устранял болевой синдром, восстанавливал способность к самообслуживанию и обеспечивал ремиссию неврологической симптоматики у 65,6 % больных. Вместе с тем полное устранение болевого синдрома при сохранении элементов ограничения повседневной активности и симптомов радикулопатии отмечено только у 26,7 % пациентов [14].

Схожие наблюдения зафиксированы в рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании с участием 209 пациентов с жалобами на боль в нижней части спины. Трехкратный прием флупиртина в дозе 100 мг в течение 7 сут обеспечивал полное обезболивание, сопоставимое с эффектом трамадола в дозе 50 мг по аналогичной схеме применения. Средняя интенсивность боли в нижней части спины при оценке по балльной шкале после окончания лечения снижалась с 6,8 до 2,8 баллов в группе лечения флупиртином и с 6,9 до 3,0 баллов в группе лечения трамадолом, что превышает 50 % порог снижения интенсивности боли. При схожей эффективности препаратов флупиртин способствовал более выраженному сокращению сроков улучшения состояния больных – 5 сут, против 10 у трамадола [15, 16, 17].

В пользу преимуществ выбора флупиртина как анальгетика центрального действия свидетельствовали данные исследования 18 пациентов с вертеброгенным болевым синдромом. После курсового лечения флупиртином в дозе 300 мг/сут значительное и умеренное улучшение в самочувствии отметили все обследованные пациенты с болевым синдромом, что проявилось снижением интенсивности болевого синдрома и спазмолитическим действием. Способность

к выполнению обычных нагрузок у лиц, страдающих дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом, возрастало почти в 4 раза. В 1,7 раза у этих пациентов увеличивалась физическая работоспособность к выполнению бытовых и профессиональных навыков. Интенсивность боли после лечения снижалась почти в 2 раза, что расширяло спектр решаемых повседневных задач, включая работу на дому и вне дома [18].

О высокой биодоступности препарата и его системном распределении указывают клинические исследования по лечению хронических болей у пациентов с артритом и артрозом. У большинства из 200 обследованных пациентов анальгетический эффект развивался через 45 мин – 2 ч, а его длительность составила 4-6 ч. У 75 % пациентов регистрировали клинический эффект от лечения, у 25 % - эффекта не отмечали. Об отсутствии привыкания и толерантности к терапии указывали данные сохраняющегося обезболивающего действия на протяжении 12-месяцев лечения [19]. В дальнейшем высокая эффективность и переносимость флупиртина была также показана на клинических случаях хронических болей при остеопорозе [20].

Клинические исследования эффективности и безопасности флупиртина при головной боли

Пациенты с хронической головной болью, в том числе мигрени резистентной к широко известным анальгетикам, показали лучший отклик на лечение флупиртином. В сравнительном исследовании флупиртина при введении в дозе 100 мг 3 раза в день и плацебо при хронической головной боли в течение 2-х недель показано достоверное снижение интенсивности боли. При острой мигрени флупиртин в дозе 100 мг обеспечивал лучшую (при сравнении с парацетамолом в дозе 1 г перорально) эффективность по купированию боли и восстановлению трудоспособности, и обладал меньшим побочным действием [4].

В пользу выбора флупиртина в качестве обезболивающего средства указывают данные исследования его эффективности при лечении хронической боли в сочетании с психотическими расстройствами на фоне отсутствия

терапевтической активности комбинированных препаратов (седалгин, пенталгин, цитрамон и др.). В опытной группе 16 пациентов принимали флуипиртин в дозе 300 мг ежедневно в течение 2-х месяцев. В группе сравнения 18 пациентов принимали Велафакс (венлафаксин) в дозе 75 мг ежедневно. Использование флуипиртина привело к снижению частоты обострений и практически к полной утрате необходимости в приеме других анальгетиков. Флуипиртин хорошо переносился пациентами, только у двух был зарегистрирован обморок и у 1 пациента - диарея. Лечение Велафаксом также сопровождалось снижением частоты обострений и интенсивности боли [21]. В другой работе флуипиртин использовали для лечения головной боли, вызванной злоупотреблением лекарственных препаратов у 16 больных. До начала лечения у пациентов диагностировали хроническую боль и выраженное напряжение перикраниальных мышц. Показано, что применение флуипиртина в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 1 месяца приводило к достоверному уменьшению частоты, продолжительности и интенсивности головной боли. Объективно у пациентов отмечалось снижение напряжения перикраниальных мышц, прирост болевого порога и ноцицептивного флексорного рефлекса. Эффект лечения флуипиртином был стойким и сохранялся в течение месяца после окончания лечения при отсутствии синдрома отмены приема анальгетиков [22].

Высокая терапевтическая эффективность флуипиртина также показана в результате двухцентрового двойного слепого рандомизированного исследования у 40 лиц в остром периоде мигрени. Пациенты одной группы (n=20) получали флуипиртин в дозе 100 мг, а в группе сравнения (n=20) - парацетамол в дозе 1 г с кратностью приема препаратов в сутки 4 раза, длительностью курса – не более 5 дней. По данным наблюдениям флуипиртин начиная с 1 сут оказывал более выраженное действие в сравнении с парацетамолом. Его эффективность увеличивалась с ростом кратности приема вплоть до 3 сут у 100 % обследуемых. В это период у пациентов отмечали снижение показателей по субъективной шкале оценки тяжести болевого синдрома, менее выраженное нарушение трудоспособности и большую двигательную активность [23]. В случае его

назначения лицам с лекарственной толерантностью к лечению головной боли препарат способствовал уменьшению интенсивности головной боли у 89 % пациентов из 19 участвовавших в исследовании. Так даже в течение первых 2-х часов после однократного приема флупиртина отмечали снижение интенсивности болевого синдрома с 6,5 баллов до 3,1 (по субъективной шкале), против с 6,9 до 3,3 у препарата сравнения (парацетамола) [24].

Клинические исследования эффективности и безопасности флупиртина при болевом синдроме у онкологических пациентов

Эффективность применения флупиртина для купирования болевого синдрома при онкологических заболеваниях подтверждена его применимостью для купирования высокоинтенсивной боли. В контролируемых двойных слепых клинических исследованиях с участием 104 пациентов эффективность и безопасность флупиртина (в дозе 100 мг, капсулы) сопоставлена с пентазоцином (в дозе 50 мг, капсулы). Длительность наблюдения составила 7 сут, суточная доза каждого препарата составляла до 6 капсул в день. В группе лечения флупиртином доля больных, охарактеризовавших эффект препарата как «хороший» и «очень хороший», составила 68 %, тогда как в группе с назначением пентазоцина лишь 50 %. Установлено, что флупиртин более эффективен, чем пентазоцин по уменьшению выраженности болевого синдрома. Частота встречаемости побочных эффектов в обеих группах была одинаковой, однако после лечения флупиртином они были менее выражены, а их связь с приемом препарата оценивалась как сомнительная. В некоторых исследованиях также показано, что флупиртин снижал боль у онкологических пациентов более эффективно, чем трамадол и пентазоцин [4].

В целом привлекательность применения флупиртина для лечения болевого синдрома при онкологических заболеваниях определялась сочетанием эффективного контроля болевого синдрома и поддержанием качества жизни в отсутствии развития пристрастия и негативного влияния на функции органов жизнеобеспечения [25, 26]. Эти результаты подтверждались данными 8-дневного открытого исследования эффективности паллиативного лечения

пациентов с нейропатической болью препаратами опиоидного ряда в максимальных терапевтических дозах. Эффективность флупиртин в дозе 100 мг 4 раза в день оценивали по дискриминантной шкале нейропатической боли, измерения средней боли, измерения качества жизненной активности и процентного облегчения боли. После назначения опиоидов у пациентов наблюдали достоверное снижение интенсивности болевого синдрома по дискриминантной шкале нейропатической боли при росте полноты обезболивания. Несмотря на то, что флупиртин не оказывал значимого влияния на интенсивность болевых ощущений, после применения опиоидов в максимальной терапевтической дозе у большинства пациентов отмечали существенное облегчение симптомов после комбинации средств. В пользу выбора комбинированной схемы свидетельствовали данные снижения эффективной дозы опиоидов на фоне приема флупиртина. После завершения исследования для 75 % пациентов ежедневный прием флупиртина (в дозе 100-200 мг 4 р/сут) обеспечивал сохранение обезболивающей активности до желаемого уровня [27].

В многоцентровом двойном слепом исследовании флупиртин также оказался более эффективным, чем трамадол. Он обеспечивал снижение интенсивности болевого синдрома и уменьшал потребность в дополнительных обезболивающих препаратах. Лечащие врачи оценили эффект флупиртина как «хороший» и «очень хороший» у 63 %, пациентов, в то время при лечении трамадолом доля таких оценок не превышала 46 % [17, 28].

Убедительные данные о способности флупиртина снижать потребность в других обезболивающих средствах отмечена у лиц, принимавших флупиртин в дозах 300-600 мг/сут. Показано, что на 3 сут курсового приема препарата в дозе 300-600 мг/сут зарегистрировано умеренное снижение уровня боли у 41,6 % пациентов до $1,08 \pm 0,63$ балла. Вместе с тем, начиная с 4 сут часть пациентов — 25 %, прекратили прием флупиртина из-за его неэффективности. В ходе ретроспективного анализа снижение (отсутствие) эффективности было обусловлено прогрессированием опухолевого процесса либо психологически

аспектом личностной перестройкой в ответ на длительные болевые симптомы. В доказательство последнего наилучшие результаты были достигнуты у 12 пациентов с болевыми синдромами, обусловленными подострым сроком их проявлений. У этой группы пациентов эффективность препарата сохранялась на высоком уровне [29].

Клинические исследования эффективности и безопасности флупиртина при послеоперационной боли

В ряде клинических исследований с участием 586 пациентов показана эффективность и безопасность применения флупиртина в капсулах 100 мг и суппозиториях 150 мг для лечения послеоперационной боли. Флупиртин хорошо переносился, а по эффективности соотносился с ненаркотическими анальгетиками парацетамолом и напроксеном. Препарат по показателям обезболивающего действия сравним с пентазоцином и дигидрокодеином, а в связи с меньшей частотой встречаемости побочных эффектов со стороны ЦНС обеспечивал большую безопасность [30].

О сопоставимой эффективности флупиртина с пентазоцином (50 и 100 мг) свидетельствовали данные лечения боли после операции по эндопротезированию тазобедренного сустава с участием 66 пациентов. Во все дни курсового введения препаратов различий между группами не отмечали. Большинство пациентов в обеих группах были удовлетворены качеством обезболивания, причем в группе флупиртина этот показатель был несколько выше (85-95 %), чем в группе пентазоцина (67-79 %) [31]. О сопоставимом обезболивающем действии, развивающемся через 60 мин после приема флупиртина в дозе 300 мг/сут и диклофенака натрия в дозе 150 мг/сут, указывают данные 40 пациентов с послеоперационным болевым синдромом [4, 32]. Аналогичные выводы были сделаны в результате 26 клинических исследований в США с общим числом пациентов более 1300 с болевым синдромом после хирургических и стоматологических манипуляций в сравнении с парацетамолом (650 мг), кодеином (60 мг), пентазоцином (50 мг), а также комбинации оксикодона (10 мг) с парацетамолом (650 мг) [33].

Так в двойном слепом клиническом исследовании с участием 50 женщин анальгетическая эффективность флупиртина (100 мг) и дигидрокодеина (60 мг) при лечении болевого синдрома после гистерэктомии была сопоставима. Различия между препаратами отмечены по качеству жизни и подкреплялись более высокой частотой снижения настроения в группе лечения флупиртином и увеличением сонливости после лечения дигидрокодеином [4, 34]. Большей обезболивающей активностью флупиртин (100 мг три раза в день) обладал по сравнению со схемами назначения жаропонижающих средств, такими как супрофен (200 мг три раза в день) и парацетамол (500 мг два раза в день). К основными показаниями для назначения препаратов относили болевой синдром после эпизиотомии (2 исследования, 70 пациентов), болевой синдром после травм (2 исследования, 100 пациентов), болевой синдром после оперативных вмешательств (30 пациентов). При болевом синдроме после оперативных вмешательств флупиртин вызывал снижение интенсивности болевого синдрома на 69 %, против 26 % в плацебо. Флупиртин превосходил супрофен (при лечении болевого синдрома после эпизиотомии), а также сочетание парацетамола и назначение массажа (при спортивных травмах) по скорости наступления эффекта и его выраженности [35].

Клинические исследования безопасности и переносимости флупиртина

По результатам клинических исследований флупиртин характеризуется удовлетворительным профилем безопасности. Препарат при курсовом применении с меньшей частотой и выраженностью вызывал развитие побочных эффектов, при сравнении с другими анальгетиками (трамадол [4, 16, 17, 28], пентазоцин [4, 36]). Переносимость препарата, по данным широкомасштабного пост-маркетингового исследования проведённого в 2003 году в Европе, была оценена врачами и пациентами в основном как «хорошая» и «очень хорошая», при этом частота нежелательных побочных реакций не превышала 1 % [9]. В пользу удовлетворительной переносимости флупиртина в дозе 270 мг/сут свидетельствовали результаты 4-ой фазы клинических исследований при хронических болях на фоне остеопороза [20].

По данным мультицентрового исследования 10956 пациентов применение флупиртина сопровождалось меньшей долей пациентов с нежелательными явлениями во время лечения (28,6 % против 39,1 % у препаратов сравнения), и значительно более низким количеством пациентов, которые преждевременно выбывали из исследования из-за побочных эффектов (7,1 % против 11,7 % у препаратов сравнения) [3].

В высоких дозах 400-600 мг/сут курсовое применение флупиртина в течение 2-4 недель обуславливало появление единичных неблагоприятных эффектов у 6 % пациентов [28]. При схожести отмеченных побочных реакций после назначения флупиртина и трамадола назначение последнего в дозе 150 мг/сут характерна более высокая частота развития побочных эффектов [17]. Кроме того у пентазоцина уровень побочных эффектов со стороны ЦНС также был выше при сравнении с флупиртином [4].

Некоторый прирост относительной встречаемости побочных эффектов отмечен у лиц, принимавших флупиртин для купирования миофасциального болевого синдрома. Так у 17-ти пациентов регистрировали развитие побочных эффектов, таких как сомноленция, головокружение, редко рвота. У 3-х пациентов побочные эффекты купировались самостоятельно после снижения дозы препарата [10].

Побочные эффекты флупиртина прослежены в течение 12-месячного периода лечения 191 пациентов с хроническим болевым синдромом при дегенеративных и/или воспалительных мышечно-скелетных заболеваниях. Было отмечено, что флупиртин хорошо переносился, не вызывал [37]. В долгосрочном исследовании безопасности применения флупиртина для лечения болевого синдрома при ревматизме большинство побочных реакций наблюдали в течение первых 6-ти месяцев лечения, среди них наиболее распространёнными были головокружение (11 %), сонливость (9 %), зуд кожи (9 %), сухость во рту и тяжесть в желудке (5 %), тошнота и мышечный тремор (2 %) [19]. Другие побочные эффекты: изжога, рвота, нарушения сна, седативный эффект, головная боль и усталость регистрировали значительно реже. Все эти эффекты носили

дозозависимый характер и в большей степени отмечались у лиц пожилого возраста. У пациентов с дисфункцией почек преобладали незначительные головокружения и головные боли. У пациентов с патологией печени отмечали повышение вероятности развития серьезных побочных эффектов, такие как энцефалопатия, коррелирующей с ростом концентрации препарата в плазме крови, что требовало прекращения лечения [4].

Наиболее частые жалобы на фоне лечения флупиртином включали: сонливость, головокружение, изжогу, головную боль, сухость во рту, слабость и тошноту. Эти побочные эффекты выражены умеренно и носили переходящий характер [33].

При лечении флупиртином не отмечено клинически значимых нарушений показателей, характеризующих состояние жизненно-важных функций, включая артериальное давление, ЧСС, показатели ЭКГ, данные биохимического анализа крови [19, 33, 36, 38]. Редко выявляли изменения лабораторных показателей, характеризующих функцию печени.

Вместе с тем, при изучении эффективности применения флупиртина для лечения болей, вызванных онкологическими заболеваниями, побочные эффекты после применения препарата в средней суточной дозе 360,5 мг выявляли у 83,3 % пациентов. Они имели дозозависимый характер, были выражены умеренно (37,5 %) или слабо (41,6 %), проявлялись со вторых суток курсового приема в виде головокружения, сонливости, слабости, что несколько ограничивало дальнейшее увеличение дозы препарата [29]. Описаны единичные случаи парадоксального повышения возбудимости ЦНС, вызванного передозировкой флупиртином [2].

Безопасность применения флупиртина изучена также у пациентов с обструктивной болезнью легких и нарушениями функции легких. Достоверных нарушений работы дыхательного центра по измерению CO_2 - кривой дыхания через 1,5 ч и 3 ч после приема препарата в дозах 100 мг и 200 мг у 8 здоровых людей и пациентов с эмфиземой легких ($n = 6$), бронхиальной астмой ($n = 7$) и фиброзом легких ($n = 5$) выявлено не было. Полученные данные подтверждали

безопасность флупиртина при назначении пациентам с тяжелой обструктивной болезнью легких и нарушениями функции дыхания [38].

Гепатотоксические эффекты флупиртина, выявленные в ходе проведения клинических исследований

В доклинических исследованиях показано, что длительное введение флупиртина в высоких дозах сопровождается нарушениями функции печени. Так в клиническом исследовании эффективности применения флупиртина для лечения синдрома гиперактивности мочевого пузыря в сравнении с толтероидом (4 мг/день) и плацебо в течение 12 недель было выявлено значительное повышение активности ферментов печени. Уровень трансаминаз, превышающий в три раза верхний предел нормы, регистрировали у 31 % пациентов, принимавших флупиртин в течение 6 недель и дольше [39].

Проведенный ретроспективный анализ случаев тяжелых нарушений функции печени позволил установить 6 таких случаев, один из которых требовал трансплантации печени [40]. В ходе биопсии печени показана способность препарата вызывать обширный перивенулярный некроз, сопровождавшийся макрофагально-лимфоцитным инфильтратом от легкой до тяжелой степени, при этом степень некроза печени коррелировала с уровнем сывороточных трансаминаз [41].

Клинические исследования аддиктивного потенциала флупиртина и его влияния на психомоторную активность

Психофармакологические эффекты и потенциальная возможность формирования зависимости от приема флупиртина осуществлена по результатам оценки субъективных и поведенческих эффектов в сравнении с лоразепамом при пероральном приеме лицами, злоупотребляющими различными лекарственными средствами. Было установлено, что в терапевтических дозах флупиртин не вызывал изменений, отличных от эффектов плацебо. Лоразепам и флупиртин в высоких дозах вызвали прирост частоты субъективного предпочтения, увеличение оценки по субъективным шкалам аддиктивных эффектов ARCI и

MBG, тогда как по объективному статусу у испытуемых отмечали седативный эффект, снижение психомоторной реакции и дисфорические проявления [42].

Влияние флупиртина на психомоторную активность изучали после перорального приема анальгетика в дозе 300 мг в день предшествующий тестированию и 100 мг в день тестирования. В качестве препаратов сравнения исследовали диазепам, хлорфеноксамин и плацебо. Для оценки модальности психомоторной активности применяли решение многофакторной задачи, включающей оценку тонкой моторной координации, реакции на объекты в центральном и периферическом поле зрения при поддержании длительного пристального внимания. По сравнению с плацебо флупиртин не влиял на скорость реакции и достоверно увеличивал время обработки информации. По сравнению с антигистаминным препаратом хлорфеноксамином (80 мг за день до теста и 20 мг за 1 ч до теста) седативный эффект препарата был в 2,5 раз менее выраженным. Флупиртин также оказывал отрицательного влияния на точность и на уровень работоспособности, в отличие от диазепама и хлорфеноксамина [43].

В ходе сравнительного изучения влияния флупиртина (100 мг в течение 3 дней) и пентазоцина (50 мг в течение 3 дней) на способность к управлению автотранспортом показана лучшая переносимость агониста калиевых каналов. После приема флупиртина добровольцы отмечали меньше побочных реакций (общий дискомфорт, тошнота, головокружение), чем после приема пентазоцина. Показатели тестов в группах приема флупиртина и плацебо достоверно не различались против прироста случаев астении у лиц, принимавших пентазоцин, начиная с 3 сут [44].

Заключение

На основании проведенного ретроспективного анализа данных клинических исследований флупиртина можно заключить, что препарат эффективен для купирования болевого синдрома различного происхождения (мышечно-скелетная боль, головная боль, болевой синдром при онкологических заболеваниях, болевой синдром после хирургических операций). При мышечно-скелетной боли препарат снижал интенсивность боли, в том числе за счет

дополнительного миорелаксирующего действия при поражениях опорно-двигательного аппарата. Эти эффекты препарата обеспечивали улучшение качества жизни по критериям: нормализации сна и восстановление объема движений. Способность устранять мышечные спазмы обеспечивали превосходство препарата перед другими анальгетиками для лечения острой и хронической боли, вызванной мышечным напряжением. Так высокая эффективность флупиртина (100-300 мг/сут) обеспечивала обезболивание пациентов в 86-94 % с острой, подострой и хронической болью.

Пациенты с хронической резистентной к общепринятым анальгетикам (парацетамол, седалгин, пенталгин, цитрамон) болью, показали лучший отклик на прием флупиртина в дозах 100-300 мг/сут. Более того назначение препарата уменьшало частоту обострений и потребность у 80-90% пациентов в опиоидных анальгетиках. Для купирования боли у онкологических больных диапазон эффективных доз флупиртина составлял 400-600 мг/сут. Эффективность обезболивания составляла 50-70 % и была несколько ниже, чем в случае его применения по другим показаниям. Вместе с тем при равной эффективности с пентазоцином и трамадолом прием флупиртина обеспечивал снижение эффективных доз опиоидов и следовательно ослаблял выраженность побочных эффектов терапии и в первую очередь пристрастия и привыкания к ней.

Широкий спектр обезболивающей активности флупиртина в дозах 100-200 мг/сут подтверждался успешным купированием послеоперационной боли у 85-95 % пациентов зачастую превосходящей препараты из различных фармакологических групп: пентазоцин, дигидрокодеин, трамадол, парацетамол, напроксен, диклофенак. Совокупность данных клинических исследований доказывала сопоставимое по выраженности обезболивающего действия флупиртина (300-600 мг/сут) с препаратами других фармакологических групп: трамадол (150-200 мг/сут), пентазоцин (300 мг/сут), диклофенак натрия (150 мг/сут), напроксен, дигидрокодеин, комбинации оксикодона (10 мг/сут) с парацетамолом (650 мг/сут), а также превосходство перед их комбинациями с аспирином (1800 мг/сут) и парацетамолом (1000 мг/сут).

Применение флупиртина позволяет снизить дозы других анальгетиков (опиоидов и НПВС) или полностью исключить их назначение у лиц с противопоказаниями к назначению НПВС. По результатам экспериментальных и клинических исследований можно заключить, что флупиртин обладает целым рядом преимуществ над НПВС. Прием НПВС часто сопровождается такими побочными эффектами как диспепсия, изжога и эпигастральная боль, что приводит к уменьшению приверженности лечению, особенно в случае длительной терапии. Флупиртин лучше переносится в сравнении с диклофенаком, парацетамолом и напроксеном. Известно, что прием НПВС связывают с эндоскопически диагностированной язвой, серьезными побочными эффектами в верхних отделах ЖКТ, такими, как кровотечение, префракция и непроходимость. Флупиртин не обладает подобными побочными эффектами.

По результатам клинических исследований флупиртин характеризуется хорошим профилем безопасности. При равной эффективности препарат, как правило, характеризовался меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов, чем анальгетики сравнения. Переносимость препарата оценивалась врачами и пациентами в основном как «хорошая» и «очень хорошая», частота нежелательных побочных реакций составила не более 1 %. К наиболее частым побочным эффектам при лечении флупиртином относили сонливость (5-25 %), головокружение (9-19 %), изжога, головная боль (4-5 %), сухость во рту, слабость (8 %) и тошнота (4-14 %), нарушения сна (10 %). Эти побочные эффекты выражены умеренно и носили переходящий характер.

При лечении флупиртином не отмечали клинически значимых нарушений показателей, характеризующих жизненно-важные функции. Редко выявляли изменения лабораторных показателей, характеризующих функцию печени. В отдельных клинических исследованиях выявляли высокую частоту встречаемости признаков гепатотоксичности после приема флупиртина (до 31 % пациентов при приеме в течение 6 недель и дольше) [39]. Следует отметить, что у пациентов с патологией печени чаще проявлялись серьезные побочные эффекты, такие как энцефалопатия, на фоне повышения концентрации препарата

в плазме, что в ряде случаев потребовало прекращения лечения. В связи с этим флупиртин не показан для пациентов с печеночной энцефалопатией, холестазом, хроническим алкоголизмом, первичным билиарным циррозом печени и другими тяжелыми заболеваниями печени [4].

В ходе исследования безопасности установлено, что флупиртин обладал умеренным седативным эффектом и низким аддиктивным потенциалом. Препарат в эффективных обезболивающих дозах не оказывал негативного влияния на дыхательную функцию у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких и нарушениями функции дыхания.

В дозах малых и средних дозах (100-200 мг/сут) флупиртин хорошо переносится и не оказывает негативного влияния на способность к управлению автомобилем, а высоких дозах (300 мг/сут) увеличивает время обработки информации и частоту ошибок за счет умеренного седативного действия [44].

По результатам экспериментальных и клинических исследований можно заключить, что флупиртин обладает целым рядом преимуществ над опиоидами. Долгосрочный прием опиоидов для лечения боли приводит к запорам, тошноте, седатации, спутанности сознания, зуду, застою мочи, формированию привыкания и зависимости. При лечении флупиртином таких эффектов не наблюдали (длительность терапии не менее 12 месяцев). При равной эффективности по сравнению с опиатами флупиртин оказывает меньшее влияние на ЦНС, не подавляет дыхательную или сердечно-сосудистую системы и не вызывает толерантности или физической зависимости при длительном применении [45].

Таким образом, флупиртин является эффективным анальгетиком, обладающим хорошим профилем безопасности. Препарат обеспечивает надлежащее качество обезболивания, обладает дополнительным миорелаксирующим и нейропротективным эффектом. Флупиртин при равной эффективности не обладает негативным влиянием на ЖКТ, характерным для НПВС, и не оказывает выраженного негативного влияния на ЦНС (угнетение дыхания, зависимость), свойственного опиоидам. До 2018 года флупиртин был

зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Катадолон® и был доступен в лекарственной форме «капсулы по 100 мг для приема внутрь» и назначался для купирования острой и хронической боли при мышечных спазмах (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, фибромиалгия), головной боли, болевого синдрома при злокачественных новообразованиях и посттравматической боли. В настоящее время препараты, содержащие в качестве действующего вещества флупиртин, на территории Российской Федерации не зарегистрированы ввиду возможности риска развития повреждения печени.

Литература.

1. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs*. 2010; 24(10): 867-881.
2. Szelenyi I., Nickel B., Borbe HO., Brune K. Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol*. 1989; 97(3): 835-842.
3. Uberall M.A., Mueller-Schwefe G.H., Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/ chronic musculoskeletal pain - results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49(11): 637-647.
4. Harish S., Bhuvana K., Girish M Bengalorkar, Kumar T.N. Flupirtine: Clinical pharmacology. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2012; 28: 172-177.
5. Bromm B., Ganzel R., Herrmann W.M., Meier W., Scharein E. Pentazocine and flupirtine effects on spontaneous and evoked EEG activity. *Neuropsychobiology*. 1986; 16(2-3): 152-156.
6. Bromm B., Ganzel R., Herrmann W.M. et al. The analgesic efficacy of flupirtine in comparison to pentazocine and placebo assessed by EEG and subjective pain ratings. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 109-112.
7. Göbel H., Schmid J., Heinze A., Pergande G. Reduction of spastic increased muscle tone in multiple sclerosis by the nonopioid analgesic flupirtine. *Schmerz*. 1999; 13(5): 324-331.

8. Putzki N., Maschke M., Drepper J. et al. Effect of functional NMDA-antagonist flupirtine on automatic postural responses in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002; 249(7): 824-828.
9. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig.* 2003; 121(1): 11-18
10. Wörz R. Flupirtine in chronic myofacial pain conditions. *Fortschr Med.* 1991; 109(6): 158-160.
11. Wörz R. Long-term treatment with flupirtine. 7 years continuous therapy of a chronic pain syndrome. *Schmerz.* 2000; 14(1): 29-32.
12. Müller-Schwefe G.H., Uberall M.A. Analgesic and muscle tonus normalizing effect of flupirtine retard in chronic back pain. Results of a standardized therapeutic evaluation applying objective methods for measuring pain pressure threshold, pain pressure tolerance and muscle tension. *MMW Fortschr Med.* 2008; 149 Suppl 4: 153-161.
13. Uberall M.A., Mueller-Schwefe G.H., Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(10): 1617-1634.
14. Kamchatnov P.R., Btysheva T.T., Ganzhula P.A. et al. The use of katadolon in patients with spondylogenic dorsalgia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2006; 106(11): 46-48.
15. Павленко С.С., Сорогина Л.Д., Фомин Г.И. и др. Опыт применения катадолона (флупиртин) для лечения болей в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.* 2006; 4: 70-71.
16. Li C., Ni J., Wang Z. et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(12): 3523-3530.

17. Naser S.M., Sarkar N., Biswas A. et al. Efficacy and safety of flupirtine maleate and tramadol hydrochloride in postoperative pain management--a prospective randomised double blinded study. *J Indian Med Assoc.* 2012; 110(3): 158-160.
18. Авдей Г.М., Шумскас М.С., Арцименя С.Е. Качество жизни больных с заболеваниями периферической нервной системы при применении катадалона. *Невропатические болевые синдромы.* 2010; 6: 44-45.
19. 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. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 87-103.
20. Ringe J.D., Miethе D., Pittrow D., Wegscheider K. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung.* 2003; 53(7): 496-502.
21. Naprienko M.V., Latysheva N.V., Filatova E.G. New approaches to the treatment of chronic daily headache. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010; 110(9): 33-38.
22. Naprienko M.V., Filatova E.G. Use of katadolon in the treatment of abuse headache. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2006; 106(10): 38-41.
23. Million R., Finlay B.R., Whittington J.R. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin.* 1984; 9(3): 204-212.
24. Pothmann R., Lobisch M. Acute treatment of episodic childhood tension-type headache with flupirtine and paracetamol - a double-blind crossover-study. *Schmerz.* 2000; 14(1): 1-4.
25. Scheef W., Wolf-Gruber D. Flupirtine in patients with cancer pain. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 75-77.
26. Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 67-70.
27. Goodchild C.S., Nelson J., Cooke I. et al. Combination therapy with flupirtine and opioid: open-label case series in the treatment of neuropathic pain associated with cancer. *Pain Med.* 2008; 9(7): 939-949.

28. Lüben V., Müller H., Lobisch M., Wörz R. Treatment of tumor pain with flupirtine. Results of a double-blind study versus tramadol. *Fortschr Med.* 1994; 112(19): 282-286.
29. Абузарова Г.Р., Фетисова Е.В. Применение неопиоидного анальгетика катадолона у онкологических больных. *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 9-10.
30. Riethmüller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 61-65.
31. Galasko C.S., Courtenay P.M., Jane M., Stamp T.C. Trial of oral flupirtine maleate in the treatment of pain after orthopaedic surgery. *CurrMedResOpin.* 1985; 9(9): 594-601.
32. Mastronardi P., D'Onofrio M., Scanni E. et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res.* 1988; 16(5): 338-348.
33. McMahon F.G., Arndt Jr W.F., Newton J.J. et al. Clinical experience with flupirtine in the U.S. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl. 3: 81-85.
34. Moore R.A., Bullingham R.E., Simpson S. et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth.* 1983; 55(5): 429-432.
35. Ceccarelli G., Ciampini M., Frontespezi S. Flupirtine: the first Italian experience. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 105-108.
36. Heusinger J.H. Efficacy and tolerance of flupirtine and pentazocine in two multicentre trials. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 71-79.
37. Herrmann W.M., Hiersemenzel R., Aigner M. et al. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year. *Fortschr Med.* 1993;111(15): 266-270.
38. Magnussen H., Scheidt-Mackes M. The effect of flupirtine on respiratory drive in healthy probands and patients with various lung diseases. *Pneumologie.* 1992; 46(11): 580-586.

39. Michel M.C., Radziszewski P., Falconer C. et al. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. *BrJ Clin Pharmacol.* 2012; 73(5): 821-825.
40. Klein F., Glanemann M., Rudolph B. et al. Flupirtine-induced hepatic failure requiring orthotopic liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9(4): 270-272.
41. Puls F., Agne C., Klein F. et al. Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases. *VirchowsArch.* 2011; 458(6): 709-716.
42. Preston K.L., Funderburk F.R., Liebson I.A., Bigelow G.E. Evaluation of the abuse potential of the novel analgesic flupirtine maleate. *Drug Alcohol Depend.* 1991; 27(2): 101-113.
43. Müller-Limmroth W. The effect of a new analgesic, flupirtine, on psychomotor performance in humans. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(7): 1089-1092.
44. Biehl B. The effect of the analgesic flupirtine on automobile driving. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 77-81.
45. Иванов Д.Г., Афонькина Е.А., Лысенко Ю.Н. и др. Доклинический скрининг эффективности и безопасности к-опиатных анальгетиков на основе их нейротоксического профиля. *Medline.ru.* 2023; 24: 166-175.

References.

1. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs.* 2010; 24(10): 867-881.
2. Szelenyi I., Nickel B., Borbe HO., Brune K. Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol.* 1989; 97(3): 835-842.
3. Uberall M.A., Mueller-Schwefe G.H., Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/ chronic musculoskeletal pain - results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49(11): 637-647.
4. Harish S., Bhuvana K., Girish M Bengalorkar, Kumar T.N. Flupirtine: Clinical pharmacology. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* 2012; 28: 172-177.

5. Bromm B., Ganzel R., Herrmann W.M., Meier W., Scharein E. Pentazocine and flupirtine effects on spontaneous and evoked EEG activity. *Neuropsychobiology*. 1986; 16(2-3): 152-156.
6. Bromm B., Ganzel R., Herrmann W.M. et al. The analgesic efficacy of flupirtine in comparison to pentazocine and placebo assessed by EEG and subjective pain ratings. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 109-112.
7. Göbel H., Schmid J., Heinze A., Pergande G. Reduction of spastic increased muscle tone in multiple sclerosis by the nonopioid analgesic flupirtine. *Schmerz*. 1999; 13(5): 324-331.
8. Putzki N., Maschke M., Drepper J. et al. Effect of functional NMDA-antagonist flupirtine on automatic postural responses in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002; 249(7): 824-828.
9. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig*. 2003; 121(1): 11-18
10. Wörz R. Flupirtine in chronic myofacial pain conditions. *Fortschr Med*. 1991; 109(6): 158-160.
11. Wörz R. Long-term treatment with flupirtine. 7 years continuous therapy of a chronic pain syndrome. *Schmerz*. 2000; 14(1): 29-32.
12. Müller-Schwefe G.H., Uberall M.A. Analgesic and muscle tonus normalizing effect of flupirtine retard in chronic back pain. Results of a standardized therapeutic evaluation applying objective methods for measuring pain pressure threshold, pain pressure tolerance and muscle tension. *MMW Fortschr Med*. 2008; 149 Suppl 4: 153-161.
13. Uberall M.A., Mueller-Schwefe G.H., Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(10): 1617-1634.

14. Kamchatnov P.R., Btysheva T.T., Ganzhula P.A. et al. The use of katadolon in patients with spondylogenic dorsalgia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2006; 106(11): 46-48.
15. Pavlenko S.S., Sorogina L.D., Fomin G.I. i dr. Opyt primeneniya katadolona (flupirtin) dlja lecheniya bolej v nizhnej chasti spiny. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova*. 2006; 4: 70-71.
16. Li C., Ni J., Wang Z. et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(12): 3523-3530.
17. Naser S.M., Sarkar N., Biswas A. et al. Efficacy and safety of flupirtine maleate and tramadol hydrochloride in postoperative pain management--a prospective randomised double blinded study. *J Indian Med Assoc*. 2012; 110(3): 158-160.
18. Avdej G.M., Shumskas M.S., Arcimenja S.E. Kachestvo zhizni bol'nyh s zabolevanijami perifericheskoy nervnoj sistemy pri primenenii katadalona. *Nevropaticheskie bolevye sindromy*. 2010; 6: 44-45.
19. 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. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 87-103.
20. Ringe J.D., Mieth D., Pittrow D., Wegscheider K. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung*. 2003; 53(7): 496-502.
21. Naprienko M.V., Latysheva N.V., Filatova E.G. New approaches to the treatment of chronic daily headache. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010; 110(9): 33-38.
22. Naprienko M.V., Filatova E.G. Use of katadolon in the treatment of abuse headache. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2006; 106(10): 38-41.
23. Million R., Finlay B.R., Whittington J.R. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 1984; 9(3): 204-212.

24. Pothmann R., Lobisch M. Acute treatment of episodic childhood tension-type headache with flupirtine and paracetamol - a double-blind crossover-study. *Schmerz*. 2000; 14(1): 1-4.
25. Scheef W., Wolf-Gruber D. Flupirtine in patients with cancer pain. *Arzneimittelforschung*. 1985; 35(1): 75-77.
26. Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 67-70.
27. Goodchild C.S., Nelson J., Cooke I. et al. Combination therapy with flupirtine and opioid: open-label case series in the treatment of neuropathic pain associated with cancer. *Pain Med*. 2008; 9(7): 939-949.
28. Lüben V., Müller H., Lobisch M., Wörz R. Treatment of tumor pain with flupirtine. Results of a double-blind study versus tramadol. *Fortschr Med*. 1994; 112(19): 282-286.
29. Abuzarova G.R., Fetisova E.V. Primenenie neopioidnogo anal'getika katadolona u onkologicheskikh bol'nyh. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2006; 9-10.
30. Riethmüller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 61-65.
31. Galasko C.S., Courtenay P.M., Jane M., Stamp T.C. Trial of oral flupirtine maleate in the treatment of pain after orthopaedic surgery. *CurrMedResOpin*. 1985; 9(9): 594-601.
32. Mastronardi P., D'Onofrio M., Scanni E. et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res*. 1988; 16(5): 338-348.
33. McMahon F.G., Arndt Jr W.F., Newton J.J. et al. Clinical experience with flupirtine in the U.S. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl. 3: 81-85.
34. Moore R.A., Bullingham R.E., Simpson S. et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth*. 1983; 55(5): 429-432.
35. Ceccarelli G., Ciampini M., Frontespezi S. Flupirtine: the first Italian experience. *Postgrad Med J*. 1987; 63 Suppl 3: 105-108.

36. Heusinger J.H. Efficacy and tolerance of flupirtine and pentazocine in two multicentre trials. *Postgrad Med J.* 1987; 63 Suppl 3: 71-79.
37. Herrmann W.M., Hiersemenzel R., Aigner M. et al. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year. *Fortschr Med.* 1993;111(15): 266-270.
38. Magnussen H., Scheidt-Mackes M. The effect of flupirtine on respiratory drive in healthy probands and patients with various lung diseases. *Pneumologie.* 1992; 46(11): 580-586.
39. Michel M.C., Radziszewski P., Falconer C. et al. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. *BrJClinPharmacol.* 2012; 73(5): 821-825.
40. Klein F., Glanemann M., Rudolph B. et al. Flupirtine-induced hepatic failure requiring orthotopic liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9(4): 270-272.
41. Puls F., Agne C., Klein F. et al. Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases. *VirchowsArch.* 2011; 458(6): 709-716.
42. Preston K.L., Funderburk F.R., Liebson I.A., Bigelow G.E. Evaluation of the abuse potential of the novel analgesic flupirtine maleate. *Drug Alcohol Depend.* 1991; 27(2): 101-113.
43. Müller-Limmroth W. The effect of a new analgesic, flupirtine, on psychomotor performance in humans. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(7): 1089-1092.
44. Biehl B. The effect of the analgesic flupirtine on automobile driving. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(1): 77-81.
45. Ivanov D.G., Afon'kina E.A., Lysenko Ju.N. i dr. Doklinicheskij skринing jeffektivnosti i bezopasnosti k-opiatnyh anal'getikov na osnove ih nejrotoksicheskogo profilja. *Medline.ru.* 2023; 24: 166-175.