

Миорелаксанты при боли в спине: мировой опыт и принципы рационального выбора

Патологически повышенный тонус скелетных мышц, обозначаемый термином «спастичность», – один из самых распространенных неврологических синдромов. Его причиной являются патологические состояния и травмы, которые затрагивают α -мотонейроны спинного мозга, центральные мотонейроны коры головного мозга, пирамидные или экстрапирамидные пути и подкорковые центры, регулирующие тонус скелетной мускулатуры. Спастичность может наблюдаться при рассеянном склерозе, инсультах, церебральном параличе, черепно-мозговых и спинальных травмах, нейродегенеративных заболеваниях. Выраженность варьирует от легкого напряжения определенной группы мышц до постоянного болезненного спазма, приводящего к развитию контрактур, грубых нарушений осанки и движений.

Кроме того, мышечный спазм возникает при неспецифической мышечно-скелетной патологии, такой как спондилиты, спондилоартроз (остеохондроз) и миофасциальный болевой синдром в рамках нозологических форм «боль в шее» и «боль в нижней части спины». Считается, что рефлекторная мышечная ригидность в данном случае носит защитный характер – предотвращает избыточные движения в поврежденном или воспаленном суставе. Однако длительный спазм приводит к нарушению кровообращения в соответствующих мышцах и суставах, образованию триггерных точек в мышечной ткани, посылающих ноцицептивные импульсы в центральную нервную систему (ЦНС). Замыкается порочный круг «боль – мышечный спазм – боль», и острый миофасциальный синдром становится хроническим.

В развитии и прогрессировании спастичности этиология заболевания играет незначительную роль, более важное значение приобретает локализация и размеры поражения ЦНС. Поэтому лечение синдрома спастичности основывается скорее на индивидуальных потребностях пациента, чем на специфике основного заболевания. На основании эмпирического опыта и данных доказательной медицины для облегчения мышечного спазма при неврологических заболеваниях и скелетно-мышечных болевых синдромах применяются препараты с миорелаксирующим эффектом.

Миорелаксанты формально относятся к разным фармакологическим группам и существенно различаются по механизмам действия и профилям побочных эффектов. Так, баклофен, бензодиазепины и габапентин действуют как агонисты тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), но с преимущественным влиянием на разные отделы ЦНС. Клонидин и тизанидин являются агонистами α_2 -адренорецепторов. Миорелаксирующий эффект толперизона связывают преимущественно со стабилизацией нейрональных мембран посредством блокады входящего натриевого тока, что приближает его по механизму действия к местному анестетику лидокаину (E. Chang et al., 2013).

В связи с высокой распространенностью скелетно-мышечных болевых синдромов, в частности неспецифической боли в спине, практические аспекты применения миорелаксантов для лечения данной категории пациентов приобретают особую медико-социальную значимость.

Миорелаксанты в рекомендациях по лечению боли в спине

В экспертных рекомендациях по лечению острой боли в спине миорелаксанты занимают стабильную позицию альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) или второго ряда после неэффективности НПВП без каких-либо предпочтений по выбору конкретного препарата.

Недавно были изданы обновленные рекомендации Американской коллегии терапевтов (American College of Physicians, ACP) по неинвазивному лечению острой, подострой и хронической боли в нижней части спины (A. Qaseem, T. J. Wilt, R. M. McLean et al. *Annals of Internal Medicine*, 2017; 166 (7): 514-530).

Эксперты констатировали достаточно убедительные доказательства эффективности миорелаксантов при острой боли в спине в сроки от 2 до 7 дней. По данным систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества, миорелаксанты обеспечивают достоверный умеренный эффект с уменьшением выраженности боли по крайней мере на 2 балла, или 30%, по 11-балльной рейтинговой шкале (M.W. van Tulder et al., 2003).

По данным этого же метаанализа, доказательства низкого качества указывают на отсутствие различий между миорелаксантами в отношении клинических исходов у данной категории больных. Другими словами, нет данных, позволяющих выделить более эффективные и менее эффективные препараты данной группы.

Американские эксперты считают недостаточными доказательства эффективности миорелаксантов в комбинации с НПВП по сравнению с монотерапией НПВП и рекомендуют делать выбор между НПВП и миорелаксантами с учетом индивидуальных механизмов развития болевого синдрома, предпочтений и профилей риска пациентов.

Например, если при обследовании пациента обнаруживается пальпаторная болезненность мышц или удается локализовать триггерные точки, нажатие на которые вызывает боль в отдаленных группах мышц, назначение миорелаксанта является рациональным выбором. Также миорелаксанты могут быть удачной альтернативой НПВП у пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных или почечных осложнений.

Применение миорелаксантов при хронической боли в спине считается необоснованным на основании ряда исследований, не продемонстрировавших преимуществ перед плацебо (R. Casale, 1988; H.G. Pratzel, R.G. Alken, S. Ramm, 1996).

Европейские рекомендации по лечению острой неспецифической боли в спине в первичной практике (M.W. van Tulder, A. Becker, T. Bekkering et al. *Eur. Spine J.* 2006; 15 (Suppl. 2): S169-S191) несколько отличаются от американских.

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения короткого курса терапии одним из миорелаксантов самостоятельно или в комбинации с НПВП, если начальная терапия парацетамолом или НПВП не облегчает боль (в рекомендациях АСР парацетамол как вариант стартовой терапии давно не рассматривается, а при обновлении в 2017 г. исключили и ацетаминофен в связи с отсутствием доказательств эффективности).

В европейских рекомендациях из миорелаксантов перечислены тизанидин, циклобензаприн, дантролен, карисопродол, баклофен, орфенадрин и диазепам. Три систематических обзора, включившие 24 РКИ с участием в общей сложности 1662 пациентов, представили доказательства эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо (S. Bigos et al., 1994; D. Henry et al., 1996; M.W. van Tulder et al., 1997).

Критерий выбора – безопасность

В американских и европейских рекомендациях отсутствуют критерии выбора конкретного миорелаксанта. Качественных прямых сравнительных исследований не проводилось. Более того, эффективность и безопасность некоторых препаратов ставились под сомнение в связи с дефицитом убедительной доказательной базы по ряду показаний и ростом числа сообщений о побочных эффектах.

Так, в 2013 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) было вынуждено пересмотреть показания к применению толперизона на основании данных постмаркетингового мониторинга побочных эффектов в Германии, где стали чаще регистрировать реакции гиперчувствительности на введение этого популярного миорелаксанта. Комитет ЕМА по лекарственным средствам для применения у человека (CHMP) повторно проанализировал доказательную базу и данные лекарственного мониторинга. С 1995 г. частота всех побочных реакций на толперизон составила 0,02/100 тыс. пациенто-дней, а частота реакций гиперчувствительности (включая крапивницу, диспноэ, ангионевротический отек и анафилактический шок) – 0,01/100 тыс. пациенто-дней. За все время не было зафиксировано ни одного фатального случая, однако 10% всех реакций гиперчувствительности были расценены как угрожающие жизни. Механизм этого явления до конца не ясен. Согласно одной из гипотез, структурная схожесть толперизона с лидокаином объясняет возможность образования гаптенных метаболитов, которые способны активировать иммунную систему посредством ковалентной модификации протеинов.

Основываясь на результатах анализа безопасности, а также данных повторного анализа исследований эффективности толперизона при синдромах мышечной спастичности, входящих в европейские показания, СНМР заключил, что риск развития реакций гиперчувствительности выше, чем считалось раньше, и что убедительно доказанная польза от применения толперизона в пероральной форме перевешивает риск только по одному показанию – симптоматическое лечение постинсультной спастичности у взрослых. Что касается инъекционной формы толперизона, особенно популярной при краткосрочной терапии острых болевых синдромов, то эксперты СНМР проголосовали за отзыв регистрационных свидетельств по всем показаниям.

Тизанидин как альтернатива для украинских пациентов

Альтернативным миорелаксантом для широкого применения в неврологической практике является тизанидин, который зарегистрирован в США, и в Европе и поэтому отвечает жестким требованиям к эффективности и безопасности, предъявляемым Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и ЕМА. Этот имидазолиновый α_2 -агонист устраняет спазм скелетных мышц посредством усиления пресинаптического ингибирования мотонейронов спинного мозга. В основе механизма действия лежит подавление высвобождения возбуждающих аминокислот (в первую очередь глутамата) в спинальных вставочных нейронах, регулирующих функциональное состояние мотонейронов (O. Simon, A.P. Yelnik, 2010). Короткий период полувыведения (3-5 ч) диктует необходимость частого приема, обычно через каждые 6-8 ч, для достижения устойчивого противоболевого эффекта. С другой стороны, тизанидин не влияет на нейромышечную передачу, поэтому для него не характерно такое побочное действие, как постоянная мышечная слабость (E. Chang et al., 2013).

Наиболее частые побочные эффекты тизанидина – это седация, артериальная гипотензия и сухость во рту. Седативный эффект может быть преимуществом при лечении пациентов с острой спастической болью, нарушающей сон. Тизанидин может облегчать засыпание и улучшать отдых, приближая выздоровление (S. See, R. Ginzburg, 2008).

Обычное дозирование тизанидина – 2-4 мг 3 раза в сутки, начиная с 2 мг для минимизации побочных эффектов. Максимальная суточная доза – до 36 мг.

Тизанидин входит в американские и европейские рекомендации по терапии острой боли в спине с убедительной доказательной базой. В уже упоминавшийся кокрановский метаанализ M.W. van Tulder и соавт. (2003) вошли три исследования высокого качества с участием 560 пациентов, которые продемонстрировали, что тизанидин в комбинации с анальгетиками обеспечивает достоверное снижение мышечного тонуса и улучшение результатов лечения по сравнению с монотерапией анальгетиками.

Показания к назначению тизанидина:

- болезненный мышечный спазм, связанный со статическими и функциональными нарушениями позвоночника (шейный и поясничный синдромы), а также после хирургических операций (например, по поводу грыжи межпозвоночного диска);
- спастичность, обусловленная неврологическими заболеваниями (рассеянный склероз, хроническая миелопатия, дегенеративные заболевания спинного мозга, инсульт);
- спастичность вследствие повреждений головного и спинного мозга.

Выводы

- Миорелаксанты не следует рассматривать в качестве терапии первой линии неспецифических мышечно-скелетных болевых синдромов, таких как боль в спине, однако у определенных пациентов их назначение может быть рациональной альтернативой НПВП, например, при наличии факторов риска НПВП-гастропатии, нефропатии и при обнаружении признаков болезненного мышечного спазма.
- В остальных случаях миорелаксанты могут назначаться после неэффективной терапии НПВП или в сочетании с НПВП.
- Миорелаксанты следует применять только при острой боли в спине, максимум в течение 2 нед.
- Нет прямых доказательств того, что один миорелаксант эффективнее другого, однако постмаркетинговые данные об увеличении частоты реакций гиперчувствительности с 2013 г. ограничивают применение препаратов толперизона, особенно его инъекционной формы. Альтернативой с оптимальным соотношением эффективности и безопасности для украинских пациентов является тизанидин.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



Сирдалуд®

тизанідин



СИРДАЛУД®

**«ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ»
у лікуванні болю^{1,2}**



Коротка інформація для застосування лікарського засобу Сирдалуд®.

Склад: діюча речовина: tizanidine; 1 таблетка містить 2,288 мг або 4,576 мг тизанідину гідрохлориду, що відповідає 2 мг або 4 мг тизанідину відповідно: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти центральної дії. Код АТХ М03В Х02. **Клінічні характеристики. Показання.** Болісний м'язовий спазм, спастичність внаслідок розсіяного склерозу, спастичність внаслідок ушкоджень спинного мозку, спастичність внаслідок ушкоджень головного мозку. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. Обзор литературы // РМЖ, т. 17, № 19, 2009
2. Coward D.M. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action // Neurology 1994; 44 (Suppl. 9): 6-10
3. Gerard Malanga MD. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 9:12, 2209-2215, 2008
4. Інструкція для медичного застосування препарату Сирдалуд®.

РП № UA/1655/01/01 та UA/1655/01/02 видані МОЗ України на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату. Даний матеріал має виключно консультативний характер і не є підставою для призначення або відміни терапії. Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. інструкцію для медичного застосування препаратів.

Заявник Новартіс Фарма АГ, Швейцарія

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту:
+380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua