

Оценка эффективности и безопасности совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и толперизона пролонгированного высвобождения у пациентов с травмой голеностопного сустава

Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф., Шошорина К.Т., Лапшина С.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Повреждение капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава — одна из распространенных проблем. Травмы голеностопного сустава составляют пятую часть всех спортивных повреждений нижних конечностей. Консервативное лечение используется более чем в 81% случаев острых повреждений голеностопного сустава, при этом частота неудовлетворительных результатов варьируется от 2 до 36,9%.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность совместного применения ацеклофенака (Аэртал) и толперизона (Мидокалм Лонг) у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава.

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острым повреждением связок голеностопного сустава II степени тяжести по Kannus и Renstrom, с интенсивностью боли в суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 50 мм, не имеющих противопоказаний для назначения указанных препаратов. Пациенты основной группы ($n=30$) получали ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день и толперизон 450 мг в таблетках 1 раз в день на протяжении 14 дней. Пациенты группы сравнения ($n=30$) использовали только ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день на протяжении 14 дней.

Эффективность терапии оценивалась по динамике боли по ВАШ и функциональных возможностей по опроснику FAAM, который включал подшкалу повседневной деятельности (ADL) и подшкалу спорта (Sports). Для оценки безопасности во время визитов 1 и 4 проводились лабораторные исследования, а на момент визитов 2, 3 и 4 оценивались нежелательные реакции (НР).

Результаты и обсуждение. При совместном применении ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава выявлены клинически более значимые уменьшение боли и улучшение функциональных показателей, чем при монотерапии ацеклофенаком. В группе комбинированной терапии после окончания курса лечения на 15-й день выраженность боли снизилась на 94,8%, прирост счета по шкале повседневной деятельности составил 62,9%, а по шкале спорта — 70,4%. В группе монотерапии выраженность боли уменьшилась на 85,1%, прирост счета по шкале повседневной деятельности достиг 40,7%, а по шкале спорта — 43,4%. На протяжении всего периода исследования переносимость препаратов была хорошей, НР не зарегистрировано.

Заключение. Совместное применение ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава в короткие сроки приводит к снижению выраженности боли, значительно улучшает показатели функциональной активности, способствует более быстрому возвращению к спортивным нагрузкам и при этом имеет благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: повреждение связок голеностопного сустава; ацеклофенак; толперизон.

Контакты: Рустем Ильгизович Садыков; rustiksadykov@mail.ru

Для ссылки: Садыков РИ, Ахтямов ИФ, Шошорина КТ, Лапшина СА. Оценка эффективности и безопасности совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и толперизона пролонгированного высвобождения у пациентов с травмой голеностопного сустава. Современная ревматология. 2023;17(5):92–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-92-96

Evaluation of efficacy and safety of combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and extended release tolperisone in patients with ankle injuries

Sadykov R.I., Akhtyamov I.F., Shoshorina K.T., Lapshina S.A.

*Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia*

Ankle capsular ligamentous apparatus damage is one of the most common problems. Ankle injuries account for one-fifth of all lower extremity sports injuries. More than 81% of acute ankle injuries are treated conservatively, with the rate of unsatisfactory results after this treatment ranging from 2 to 36.9%.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the combined use of aceclofenac (Airtal) and tolperisone (Mydocalm Long) in patients with acute ankle ligament injuries.

Material and methods. Sixty patients aged 18 to 65 years with acute ankle ligament injury of grade II according to Kannus and Renstrom, with pain intensity in the joint on a visual analogue scale (VAS) ≥ 50 mm, who had no contraindications for the use of these drugs, participated in the study. Patients in the main group ($n=30$) received aceclofenac 100 mg in powder form 2 times daily and tolperisone 450 mg in tablets once daily for 14 days. Patients in the comparison group ($n=30$) received only aceclofenac 100 mg in powder form 2 times daily for 14 days.

The efficacy of the therapy was assessed by pain dynamics according to VAS and functional abilities according to the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) questionnaire, which included the Activities of Daily Living (ADL) subscale and the Sports subscale. To assess safety, laboratory tests were performed at visits 1 and 4, and adverse events (AEs) were assessed at visits 2, 3, and 4.

Results and discussion. Combined use of aceclofenac and tolperisone in patients with acute ankle ligament injuries resulted in more clinically significant pain reduction and improvement in functional indicators than aceclofenac monotherapy. In the combination therapy group, after completion of treatment on day 15, the severity of pain decreased by 94.8%, the increase in the score on the ADL scale was 62.9% and on the Sports scale – 70.4%. In the monotherapy group, pain intensity decreased by 85.1%, the increase in the score on the ADL scale reached 40.7% and on the Sports scale – 43.4%. Throughout the study period, the medications were well tolerated, and no AEs were recorded.

Conclusion. The combined use of aceclofenac and tolperisone in patients with acute ankle ligament damage leads to a reduction in pain intensity in a short time, significantly improves indicators of functional activity, promotes a faster return to sports activities, and at the same time has a favourable safety profile.

Keywords: ankle ligament injury; aceclofenac; tolperisone.

Contact: Rustem Ilgizovich Sadykov; rustiksadykov@mail.ru

For reference: Sadykov RI, Akhtyamov IF, Shoshorina KT, Lapshina SA. Evaluation of efficacy and safety of combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and extended-release tolperisone in patients with ankle injuries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):92–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-92-96

Повреждение капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава представляет собой одну из распространенных проблем [1]. На травмы голеностопного сустава приходится пятая часть всех спортивных повреждений нижних конечностей. Так, на зимних Олимпийских играх 2014 г. в Сочи повреждения области голеностопного сустава составили 8% всех травм и заняли 3-е место по частоте у спортсменов [2]. По данным ВОЗ, травмы стопы и голеностопного сустава серьезно влияют на образ жизни и социальную адаптацию пациентов [3]. Повреждением связок обусловлено более 75% травм области голеностопного сустава. В амбулаторной практике врача-травматолога закрытые травмы капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава и стопы являются одними из самых частых [4]. Этими видами повреждений занимаются не только травматологи, но и реабилитологи, спортивные врачи, участковые терапевты, хирурги. Однако, несмотря на пристальное внимание к данной проблеме, повторные эпизоды подвывихов стопы приводят к формированию хронической нестабильности голеностопного сустава, существенно ограничивающей соревновательную активность спортсменов, а также качество жизни пациентов, не занимающихся спортом. При повреждениях области голеностопного сустава применяют как консервативное (иммобилизация гипсовой повязкой, ортезом), так и хирургическое лечение [5]. Консервативное лечение используется более чем в 81% случаев острых повреждений голеностопного сустава, при этом частота неудовлетворительных результатов колеблется от 2 до 36,9% [6, 7].

При этих повреждениях практически всегда применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) как местно, так и системно. Общеизвестно, что при комбинированном использовании миорелаксанты и НПВП способны усиливать обезболивающее действие друг друга, что было продемонстрировано в клинических исследованиях при лечении неспецифической боли в спине и остеоартрита [8]. При острой травме происходит активация мышечных ноцицепторов, которая обусловлена не только

механическим воздействием извне, но и нарушением целостности кровеносных сосудов и мышечных волокон. В результате гипоксии и истощения запасов аденозинтрифосфата при спазме может зарождаться боль в самой мышце. Ишемизация мышечных волокон приводит в последующем к еще большему рефлекторному вторичному спазму всей мышцы. Образуется порочный круг: «боль – мышечный спазм – боль». Назначение миорелаксантов центрального действия помогает его разорвать. При этом рекомендуется отдавать предпочтение препаратам без седативного эффекта, таким как толперизон [9, 10]. Многочисленные клинические исследования подтвердили его хороший профиль безопасности.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность совместного применения ацеклофенака (Аэртал) и толперизона (Мидокалм Лонг) у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава.

Материал и методы. В рандомизированном открытом клиническом исследовании участвовали 60 пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава.

Критерии включения: возраст 18–65 лет; диагноз острого повреждения связок голеностопного сустава II степени тяжести по Kannus и Renstrom; травма голеностопного сустава не позднее чем за 72 ч до обращения к врачу; интенсивность боли в анализируемом (целевом) суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 50 мм; отсутствие противопоказаний для назначения препаратов ацеклофенака и толперизона.

Критерии не включения: непереносимость в анамнезе ацеклофенака и толперизона; беременность или лактация.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского исследовательского центра, протокол №2 от 18.03 2023 г.

Пациенты основной группы ($n=30$) получали ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день и толперизон 450 мг в таблетках 1 раз в день на протяжении 14 дней. Пациентам группы сравнения ($n=30$) назначали только ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день на протяжении 14 дней.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения
Table 1. Characteristics of patients in the main group and the comparison group

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст, годы, M±σ	41,167±12,205	38,133±8,897	0,621
Пол, n (%): мужчины женщины	14 (47) 16 (53)	14 (47) 16 (53)	1,000
Интенсивность боли по ВАШ, мм, M±σ	65,100±8,197	61,833±6,298	0,887
Шкала повседневной деятельности, %, M±σ	30,533±8,249	32,467±8,456	0,390
Шкала спорта, %, M±σ	10,867±9,659	12,100±14,775	0,703

Таблица 2. Динамика показателей у пациентов основной группы и группы сравнения, M±σ
Table 2. Dynamics of indicators in patients in the main group and the comparison group, M±σ

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p (между группами)
Визит 1: интенсивность боли по ВАШ, мм шкала повседневной деятельности, % шкала спорта, %	65,100±8,197 30,533±8,249 10,867±9,659	61,833±6,298 32,467±8,456 12,100±14,775	0,887 0,390 0,703
Визит 2: интенсивность боли по ВАШ, мм	51,067±9,516	54,800±7,189	0,100
Визит 3: интенсивность боли по ВАШ, мм шкала повседневной деятельности, % шкала спорта, %	26,500±11,104 61,300±13,897 44,933±21,394	37,733±7,909 45,333±12,408 26,167±17,335	<0,001 <0,001 <0,001
Визит 4: интенсивность боли по ВАШ, мм шкала повседневной деятельности, % шкала спорта, %	3,400±4,190 93,400±8,101 81,233±18,500	9,233±5,946 73,133±13,421 55,533±19,404	<0,001 <0,001 <0,001

Примечание. В основной группе и группе сравнения различия между визитами 1 и 2; 1 и 3; 1 и 4 статистически значимы – p<0,05.

За время наблюдения проведено 4 визита: в 1-й день (визит 1), на 3-й (визит 2), 7-й (визит 3) и 15-й (визит 4) дни. В ходе визитов 1 и 4 выполнялись лабораторные исследования, а при визитах 2, 3 и 4 оценивались нежелательные реакции (НР).

Об эффективности терапии судили по динамике боли по ВАШ во время визитов 1, 2, 3 и 4, а также по динамике функциональных возможностей по опроснику FAAM (Foot and Ankle Ability Measure, подшкалы повседневной деятельности – Activities of Daily Living, ADL и спорта – Sports) на момент визитов 1, 3 и 4.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Microsoft Excel. Нормальность распределения показателей оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Для парных сравнений использовали критерий Стьюдента. Межгрупповое сравнение выполнялось с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты. Исходно пациенты основной группы и группы сравнения не различались по возрасту, полу, интенсивности боли, функциональным возможностям и спортивному модулю (табл. 1).

В табл. 2 представлена динамика боли, функциональных возможностей и спортивного модуля в исследуемых группах на фоне проводимой терапии.

Боль по ВАШ. Во время визита 2 динамика боли в группах

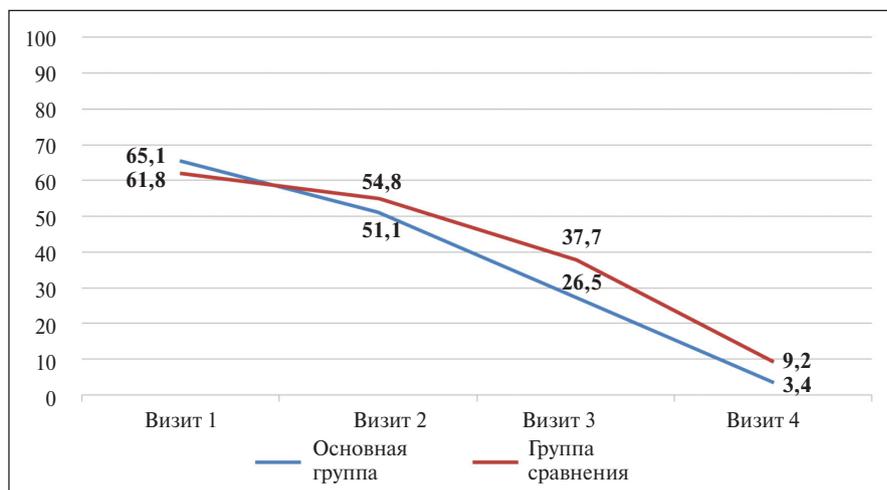


Рис. 1. Динамика выраженности боли по ВАШ у пациентов основной группы и группы сравнения, медиана (мм)

Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to VAS in patients in the main group and the comparison group, median (mm)

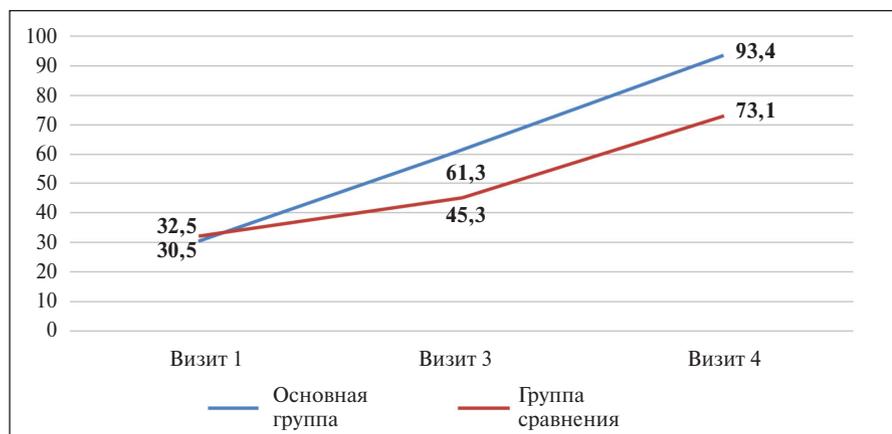


Рис. 2. Динамика счета по шкале повседневной деятельности у пациентов основной группы и группы сравнения, медиана (%)

Fig. 2. Dynamics of scores on the Activities of Daily Living scale in patients in the main group and the comparison group, median (%)

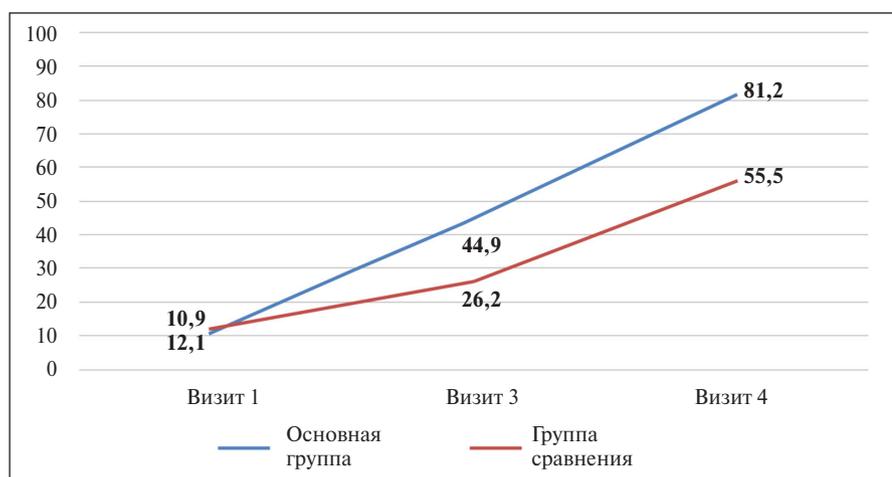


Рис. 3. Динамика счета по шкале спорта у пациентов основной группы и группы сравнения, медиана (%)

Fig. 3. Dynamics of scores on the Sports scale in patients in the main group and the comparison group, median (%)

не различалась, но уже к визиту 3 в основной группе боль по ВАШ уменьшилась на 59,3%, а в группе сравнения — лишь на 39% по сравнению с визитом 1 (рис. 1). К визиту 4 в основной группе боль уменьшилась на 94,8%, а в группе сравнения — на 85,1% по сравнению с визитом 1 (см. табл. 2).

Шкала повседневной деятельности (ADL). В основной группе отмечалось линейное повышение счета по шкале повседневной деятельности, к визиту 4 прирост составил 62,9% по отношению к визиту 1 (рис. 2). В группе сравнения повышение данного показателя происходило медленнее, чем в основной группе, и к визиту 4 прирост составил 40,7% (см. табл. 2).

Шкала спорта (Sports). В основной группе наблюдалось линейное повышение счета по шкале спорта, на момент

визита 4 этот показатель увеличился на 70,4% по сравнению с визитом 1 (рис. 3). В группе сравнения повышение данного показателя происходило значительно медленнее, и к визиту 4 прирост составил 43,4% (см. табл. 2).

На протяжении всего периода исследования переносимость препаратов была хорошей, НР не зарегистрировано.

Обсуждение. В нашем исследовании использована таблетированная форма толперизона с пролонгированным высвобождением — Мидокалм Лонг. Это позволило применять препарат один раз в сутки, что было более удобно для пациентов и повышало комплаентность.

В качестве НПВП применяли ацеклофенак (Аэртал) в порошках по 100 мг 2 раза в день. Ацеклофенак был выбран в связи с тем, что российский опыт его применения, как и данные зарубежных исследований, показывает высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности этого препарата [11–15].

При совместном применении ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава выявлены клинически более значимое уменьшение боли и улучшение функциональных показателей по сравнению с монотерапией ацеклофенаком. После окончания курса лечения на 15-й день на фоне комбинированной терапии выраженность боли снизилась на 94,8%, прирост счета по шкале повседневной деятельности составил 62,9%, а по шкале спорта — 70,4%. Поэтому совместное применение пре-

паратов ацеклофенака и толперизона при остром повреждении связок голеностопного сустава особенно показано для реабилитации пациентов, занимающихся спортом, что позволит им быстрее вернуться к привычным нагрузкам.

Заключение. Комбинированное назначение препаратов ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава приводит к уменьшению выраженности боли в короткие сроки, значительно улучшает показатели функциональной активности, способствует более быстрому возвращению к спортивным нагрузкам и при этом имеет благоприятный профиль безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cornu O, Manon J, Tribak K, Putineanu D. Traumatic injuries of the distal tibiofibular syndesmosis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021 Feb;107(1S):102778. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102778.
2. Wang VC. IOC-Sport Medicine Research Project 2013-2014 Final Report. Potsdam: University of Potsdam; 2015. 46 p.
3. Doyle MD, Ligas CJ, Vora NS. Acute Syndesmosis Injuries. *ClinPodiatr Med Surg.* 2023 Jan;40(1):23-37. doi: 10.1016/j.cpm.2022.07.003
4. Golano P, Vega J, de Leeuw PA, et al. Anatomy of the ankle ligaments: a pictorial essay. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 May;18(5):557-69. doi: 10.1007/s00167-010-1100-x. Epub 2010 Mar 23.
5. Ruiz-Sanchez FJ, Ruiz-Munoz M, Martin-Martin J, et al. Management and treatment of ankle sprain according to clinical practice guidelines: A PRISMA systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2022 Oct;21;101(42):e31087. doi: 10.1097/MD.00000000000031087
6. Marx RC, Mizel MS. What's new in foot and ankle surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 May;20;97(10):862-8. doi: 10.2106/JBJS.O.00126
7. Leduc S, Nault ML, Rouleau DM, Hebert-Davies J. My Experience as a Foot and Ankle Trauma Surgeon in Montreal, Canada: What's Not in the Books. *Foot Ankle Clin.* 2016 Jun;21(2):297-334. doi: 10.1016/j.fcl.2016.02.001
8. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению миодокalma для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(12):104-9. [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmaco-epidemiologicalobservational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(12):104-9. (In Russ.)].
9. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. Anassessment of the centrally acting musclerelaxant – tolperisone on driving ability andcognitive effects compared to placebo andcyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165
10. Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Голубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):137-42. [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):137-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142
11. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(6):600-6. (In Russ.)].
12. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(1S):1-29. (In Russ.)].
13. Hinz B, Rau T, Auge1 D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Sep;74(3):222-35. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00167-X.
14. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1347-57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347.
15. Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99-105. [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):99-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-99-105

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.08.2023/20.09.2023/27.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Садыков Р.И. <https://orcid.org/0000-0002-8256-8980>

Ахтямов И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>

Шошорина К.Т. <https://orcid.org/0009-0008-6183-5489>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>