

Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов

Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Ахтямов И.Ф.³, Антоненко Л.М.⁴,
Девликамова Ф.И.⁵, Дыдыкина И.С.¹, Живолупов С.А.⁶, Кузин А.В.²,
Парфенов В.А.⁴, Самарцев И.Н.⁶, Танащян М.М.⁷, Титова Н.В.^{8,9}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ⁷ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;

⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁶Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁷Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80; ^{8,9}Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Хроническая боль — основное проявление болезней костно-мышечной системы (БКМС), причина ухудшения качества жизни и утраты трудоспособности. Важное значение данной проблемы определяется широкой распространенностью БКМС — остеоартрита (ОА), острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС), патологии околоуставных мягких тканей. Внедрение в практику врача эффективных методов лечения скелетно-мышечной боли (СМБ) является одной из принципиальных задач современной медицины.

Патогенез СМБ включает такие механизмы, как повреждение, воспаление, периферическая сенситизация, нарушения биомеханики, дисфункция ноцицептивной системы, психоэмоциональные расстройства. Важное место в развитии СМБ, особенно при НБС, занимает болезненное мышечное напряжение. Учитывая сложный патогенез СМБ, ее лечение базируется на комплексном применении лекарств с различным механизмом действия и нефармакологических методов. Центральную позицию здесь занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако они могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР), поэтому при выборе НПВП необходимо учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска. Одним из наиболее приемлемых НПВП, обладающих выраженным анальгетическим действием и низкой частотой НР, является ацеклофенак, представленный разными лекарственными формами (таблетки, саше, крем для наружного использования). Этот препарат характеризуется доказанной эффективностью и хорошей переносимостью.

Значительную роль в лечении СМБ играют центральные миорелаксанты (ЦМ). Они устраняют мышечный спазм, потенцируют действие анальгетиков и снижают потребность в НПВП. Эффект ЦМ доказан при спастичности и НБС. Однако многие препараты этой группы могут вызывать серьезные НР, ограничивающие их назначение.

Наилучшим сочетанием эффективности и благоприятного профиля безопасности среди ЦМ обладает толперизон. Его позитивное действие в комплексном лечении НБС подтверждено в серии хорошо организованных плацебо-контролируемых исследований. Имеются также работы, демонстрирующие эффективность толперизона при ОА. Важным достоинством препарата является практическое отсутствие седативного эффекта, негативного влияния на гемодинамику и на способность выполнять работу, требующую концентрации внимания. Появление новой формы толперизона — таблеток с пролонгированным высвобождением (Мидокалм® Лонг 450 мг) — повышает приверженность пациентов терапии ЦМ и облегчает работу врача.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; неспецифическая боль в спине; мышечный спазм; центральные миорелаксанты; толперизон.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алексеева Л.И., Ахтямов ИФ, Антоненко ЛМ, Девликамова ФИ, Дыдыкина ИС, Живолупов СА, Кузин АВ, Парфенов ВА, Самарцев ИН, Танащян ММ, Титова НВ. Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов. Современная ревматология. 2024;18(5):141–151. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-141-151

Complex therapy of musculoskeletal pain: the role of centrally acting muscle relaxants
**Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Akhtyamov I.F.³, Antonenko L.M.⁴, Devlikamova F.I.⁵,
 Dydykina I.S.¹, Zhivolupov S.A.⁶, Kuzin A.V.², Parfenov V.A.⁴, Samartsev I.N.⁶,
 Tanashyan M.M.⁷, Titova N.V.^{8,9}**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁵Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁶S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ⁷Scientific Center of Neurology, Moscow; ⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁹Federal Brain and Neurotechnology Center, FMBA, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³49, Butlerov Street, Kazan, 420012, Russia; ⁴11, Rossolimo Street, Build. 1, Moscow 119021, Russia;

⁵36, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁶6, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg 194044, Russia;

⁷80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ^{8,9}1, Ostrovitianov Street, Moscow 117513, Russia

Chronic pain is the main manifestation of musculoskeletal diseases (MSDs), leading to deterioration of quality of life and loss of ability to work. The importance of this problem is determined by the widespread prevalence of MSDs, osteoarthritis (OA), acute and chronic non-specific back pain (NBP), periarticular soft tissues lesions. Introduction of effective methods of treatment of musculoskeletal pain (MSP) into medical practice is one of the fundamental tasks of modern medicine.

The pathogenesis of MSP includes mechanisms such as injury, inflammation, peripheral sensitization, biomechanical disorders, dysfunction of the nociceptive system and psychoemotional disorders. Painful muscle tension plays an important role in the development of MSP, especially in NBP. Given the complex pathogenesis of MSP, its treatment is based on the combined use of drugs with different mechanisms of action and non-pharmacological methods. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a central place in this context. However, they can cause serious adverse reactions (ARs), so when choosing NSAIDs, it is necessary to consider comorbid pathology and risk factors. One of the most acceptable NSAIDs with a pronounced analgesic effect and low incidence of ARs is aceclofenac, which is available in various dosage forms (tablets, sachets, topical cream for external use). This medication is characterized by proven efficacy and good tolerability.

Centrally acting muscle relaxants (CM) play an important role in the treatment of MSP. They eliminate muscle spasm, enhance the effect of analgesics and reduce the need for NSAIDs. The effect of CM has been demonstrated in spasticity and NBP. However, the use of many drugs of this group can be associated with serious ARs, which limits their use.

Tolperisone has the best combination of efficacy and favorable safety profile among CM. Its positive effect in the complex treatment of NBP has been confirmed in several well-organized, placebo-controlled trials. There are also studies demonstrating the efficacy of tolperisone in OA. An important advantage of this drug is virtually no sedative effect, and no negative impact on hemodynamics and on the ability to perform concentration-intensive work. Emergence of a new form of tolperisone – extended-release tablets (Mydocalm® Long 450 mg) – increases patient compliance with CM therapy and facilitates the physician's work.

Keywords: musculoskeletal pain; non-specific back pain; muscle spasm; centrally acting muscle relaxants; tolperisone.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekearat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Alekseeva LI, Akhtyamov IF, Antonenko LM, Devlikamova FI, Dydykina IS, Zhivolupov SA, Kuzin AV, Parfenov VA, Samartsev IN, Tanashyan MM, Titova NV. Complex therapy of musculoskeletal pain: the role of centrally acting muscle relaxants. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2024;18(5):141–151. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-141-151

Проблема хронической скелетно-мышечной боли (СМБ)

Хроническая боль — один из главных вызовов, стоящих перед современной медициной и обществом. Согласно данным когортных и популяционных исследований, хроническая боль отмечается у 25–30% жителей развитых стран, причем ее частота существенно возрастает в старших возрастных группах [1–3]. Одной из ведущих причин развития хронической боли в современной популяции являются болезни костно-мышечной системы (БКМС), такие как остеоартрит (ОА), острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), поражение околоуставных мягких тканей (ПОМТ) [1, 4, 5]. Согласно исследованию глобального бремени болезней, в настоящее время ОА страдают 527 млн

жителей планеты, хронической НБС — 568 млн; по данным ряда работ, хроническая боль, связанная с ПОМТ (в частности, боль в плече), отмечается почти у 100 млн [6–8].

Хроническая боль, вызванная с БКМС (СМБ), — источник страданий, утраты трудоспособности и значительных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Суммарные потери, обусловленные данной патологией, достигают 1–5% валового национального продукта развитых стран. Хроническая СМБ — не только тягостное ощущение, но и фактор, существенно влияющий на выживаемость пациентов. Это объясняется тем, что хроническая боль сопровождается активацией симпатoadrenalовой системы (что приводит к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и

риска тромбозов) и психоэмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катастрофизация), способствующими прогрессированию коморбидных заболеваний [1–3]. Так, согласно данным метаанализа 6 когортных исследований (n=10 723), сочетание рентгенологических признаков ОА и хронической СМБ повышает риск летальности на 35–37% [9]. Поэтому поиск методов эффективного контроля СМБ — одна из приоритетных задач медицинской науки.

Связь острой и хронической СМБ

Принципиальное значение для разработки эффективных методов терапии хронической СМБ имеет выявление предикторов ее формирования. Так, известна связь СМБ с персистирующим воспалением, выраженностью структурных изменений, нарушениями биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы, депрессией и тревогой [10, 11]. Одним из ключевых факторов, определяющих развитие хронической СМБ, является неадекватный контроль острой боли. Например, до трети эпизодов острой НБС при неадекватной терапии могут перейти в хроническую форму [12]. Так, В.В. Friedman и соавт. [13] был показан переход острой НБС в хроническую (сохраняющуюся через 3 мес) у 16% из 354 пациентов, обратившихся в отделение интенсивной терапии. Основным предиктором развития хронической НБС оказалось сохранение умеренной или сильной боли через 1 нед после проведения первого курса лечения. N. Henschke и соавт. [14] оценивали удовлетворенность своим состоянием у 1343 пациентов, перенесших 12 мес назад эпизод острой НБС. Было показано, что полное восстановление достигнуто у 67% пациентов. При этом неудовлетворенность своим состоянием (что можно связать с развитием хронической НБС) отмечалась в тех случаях, когда боль не была полностью купирована в остром периоде. Близкие данные были получены T.S. Carey и соавт. [15] при наблюдении когорты из 1246 пациентов, перенесших эпизод острой НБС. Одним из ведущих предикторов развития хронической НБС (она возникла у 7,7% пациентов) было сохранение выраженной боли и нарушения функции в первые 4 нед острого периода. Также и развитие хронической послеоперационной боли, которая возникает (в зависимости от тяжести вмешательства) у 10–70% пациентов, во многом обусловлено неполным контролем болевых ощущений в послеоперационном периоде [16, 17]. На связь между развитием хронической боли и ее неудовлетворительным контролем в дебюте патологии указали K. Akin-Akinyosoye и соавт. [18], наблюдавшие в течение 12 мес когорту из 1471 пациента с болью в области коленного сустава. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение острой СМБ играет принципиальную роль в предупреждении хронизации боли, поэтому должно быть продуманным и эффективным.

Необходимость контроля боли при БКМС

Боль — основное, наиболее тягостное проявление БКМС. По этой причине анальгетическая терапия занимает столь важное место при таких заболеваниях, как ОА, острая и хроническая НБС. Использование анальгетиков — один из основных компонентов российских и зарубежных клинических рекомендаций по лечению этих заболеваний [12, 19–23]. Необходимость контроля боли при данной патологии подтверждается реальной клинической практикой, в которой различные анальгетики, прежде всего нестероидные проти-

вовоспалительные препараты (НПВП), очень широко назначают при ОА и НБС. Так, Z. Yang и соавт. [24] выполнили метаанализ 51 наблюдательного исследования при ОА (суммарно 6,5 млн пациентов): в течение длительного времени НПВП принимали в среднем 43,8% больных. По данным исследования израильских ученых А. Bar и S. Eilat-Tsananí [25], оценивавших терапию 45 479 пациентов с НБС, анальгетики были назначены в 48% случаев (в 73% из них — НПВП). Японские исследователи К. Togo и соавт. [26] установили, что в когорте из 288 715 пациентов с ОА и хронической НБС пероральные НПВП использовали 38,7% больных ≥ 65 лет и 52,8% более молодых лиц.

Мультимодальный подход при лечении боли

Боль, особенно хроническая, имеет сложный патогенез. Он включает не только активацию и сенсибилизацию периферических болевых рецепторов вследствие воздействия факторов повреждения, продуктов клеточного распада (DAMP, молекулярный комплекс повреждения) и провоспалительных медиаторов (простагландина E_2 — ПГЕ₂, — брадикинина, гистамина, субстанции P, фактора роста нервов и др.), но и множество других патологических механизмов. При этом важную роль играют дисфункция ноцицептивной системы, центральная сенсибилизация, мышечный спазм, нарушения биомеханики, психоэмоциональные нарушения. Поэтому добиться существенного улучшения, используя лишь один препарат или метод лечения, удастся далеко не всегда. Современная концепция анальгетической терапии при СМБ основывается на мультимодальном принципе — применении комплекса медикаментозных и нефармакологических методов с различным механизмом действия [1–3, 11]. Такой подход к лечению НБС представлен во многих (в том числе российских) рекомендациях и распространяется также на купирование боли при ОА. В частности, недавно международная группа экспертов [27] представила рекомендации по мультимодальному мультидисциплинарному ведению больных ОА, в основе которых — индивидуальный подход к каждому пациенту и комплексное применение НПВП, симптоматических средств замедленного действия в терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) и локальной инъекционной терапии (ЛИТ).

По мнению российских и зарубежных экспертов, ведущее место в рекомендациях по мультимодальному лечению ОА и НБС должны занимать немедикаментозные методы, такие как образование, сохранение двигательной активности и физические упражнения, кинезиотерапия, различные методы физиотерапии и психологической поддержки [19, 23].

НПВП — первый шаг фармакотерапии СМБ

Как было отмечено выше, НПВП — один из самых популярных классов анальгетиков. Основной механизм их действия — блокада фермента циклооксигеназы 2 и синтеза ПГЕ₂, ведущего медиатора воспаления и боли, — определяет хороший анальгетический и противовоспалительный эффект. НПВП удобны в использовании, действенны и доступны. Имеется широкая доказательная база терапевтического потенциала НПВП при основных БКМС, полученная в правильно организованных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [1, 28, 29].

Эффективность НПВП при ОА подтверждена в метаанализе 192 РКИ (n=102 829): НПВП превосходили по обез-

боливающему действию плацебо, опиоидные анальгетики и высокие дозы парацетамола (4 г/сут) [30].

Оценка результатов использования НПВП при НБС была проведена Кохрановским обществом, опубликовавшим суммарный обзор 7 Кохрановских метаанализов, в которых оценивались результаты консервативной терапии у пациентов с острой и хронической НБС. В анализ было включено 103 РКИ ($n=22\,238$). НПВП продемонстрировали наилучший терапевтический результат среди всех анальгетиков. При острой НБС среднее различие величины анальгетического эффекта НПВП по сравнению с плацебо составило 7,29 мм (95% доверительный интервал, ДИ 3,61–10,98), при хронической – 6,97 мм (95% ДИ 3,19–10,74) по ВАШ [31].

Показан терапевтический потенциал НПВП при боли в плече, связанной с поражением сухожилий мышц вращательной манжеты. По данным метаанализа 12 РКИ, НПВП имели явное преимущество перед плацебо. Среднее различие между ними составило 2,69 см (95% ДИ 1,96–3,41) по ВАШ. Важно отметить, что пероральный прием НПВП в первые 4 нед не уступал по обезболивающему действию ЛИТ глюкокортикоидами (ГК) [32].

Убедительные данные представлены в анализе 17 РКИ, в которых эффективность НПВП при ОА сопоставлялась с таковой опиоидов (трамадол, оксикодон, гидроморфон) [33]: динамика выраженности боли через 4–12 нед практически не различалась и составила при использовании НПВП 18 пунктов (индекс WOMAC боль), «слабого» опиоида трамадола – 18 пунктов и более сильных опиоидов оксикодона и гидроморфона – 19 пунктов.

Достоинством НПВП является наличие разных лекарственных форм: для локального применения (мази и гели), для перорального приема (таблетки, капсулы, быстрорастворимые порошки – саше), а также для парентерального (внутримышечного – в/м – или внутривенного) и ректального (суппозитории) введения. Эффективность локальных форм НПВП хорошо доказана. В частности, она подтверждена в метаанализе 36 РКИ ($n=7900$) и 7 наблюдательных исследований ($n=218\,074$) у пациентов с ОА. НПВП были более эффективны, чем плацебо: стандартизированная разность средних (СРС) составила $-0,30$ (95% доверительный интервал, ДИ от $-0,40$ до $-0,20$). Статистически значимое различие между НПВП и контролем отмечалось при наблюдении от 1 до 4 нед. И, что особенно важно, число системных неблагоприятных реакций (НР) на фоне применения топических форм НПВП и плацебо не различалось [34].

В/м введение НПВП широко применяется российскими врачами, поскольку имеет определенные преимущества в тех случаях, когда обезболивающий эффект необходимо получить максимально быстро – при острых травмах, в периоперационном периоде, при интенсивной острой боли в спине [35–37]. В реальной практике в/м введение НПВП нередко используют при боли после травм и острой НБС [37]. Хороший результат в/м инъекций НПВП при данной патологии подтверждает серия российских и зарубежных клинических работ [38–42].

Однако при назначении системных форм НПВП всегда следует помнить о серьезном риске НР. Речь идет о «класс-специфических» осложнениях, связанных с блокадой ЦОГ1 и ЦОГ2 и снижением синтеза простаноидов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндотелии сосудов и почечных клубочках. Это широкий спектр НР со

стороны ЖКТ – язвы, кровотечения, перфорации, хроническая кровопотеря из-за поражения тонкой и толстой кишки; кардиоваскулярная патология – дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, тромбозомболические события; нарушение функции почек. Поэтому перед назначением НПВП следует оценить коморбидную патологию и известные факторы риска лекарственных осложнений [1, 28, 29].

Выбор НПВП для терапии СМБ должен определяться конкретной клинической ситуацией и особенностями пациента. Например, при умеренно выраженной или слабой боли целесообразно использовать локальные формы НПВП. Их применение также показано, когда системное назначение НПВП невозможно из-за высокого кардиоваскулярного риска или риска осложнений со стороны ЖКТ либо из-за наличия выраженного нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ ≤ 30 мл/мин). Напротив, при очень интенсивной острой боли и отсутствии противопоказаний более целесообразно проведение короткого курса в/м инъекций НПВП (до 3 дней) с последующим переходом на их пероральный прием.

При использовании НПВП для профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ назначают ингибиторы протонного насоса (ИПН), кишечника – ребамипид [43, 44].

Дозы и длительность приема НПВП должны определяться индивидуально. Следует помнить, что НПВП при большинстве БКМС (кроме спондилоартритов) применяются как симптоматическое средство, поэтому срок их приема, учитывая риск серьезных НР, должен быть минимальным и ограничиваться временем, необходимым для купирования или значительного снижения интенсивности боли. При достижении данного результата НПВП следует отменить [1].

Оптимальный выбор НПВП с позиции соотношения эффективности и безопасности: ацеклофенак

Рациональный выбор НПВП должен основываться на оценке соотношения эффективности и безопасности конкретного лекарства. С этой позиции одним из наиболее приемлемых препаратов является ацеклофенак, который давно применяется во многих странах мира как действенное анальгетическое и противовоспалительное средство с благоприятным профилем безопасности. Преимущество этого препарата показано М. Dooley и соавт. [45] в метаанализе 13 РКИ ($n=3574$) и серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\,746$), в которых ацеклофенак применялся для лечения различных БКМС. Было установлено, что по терапевтическому потенциалу ацеклофенак не уступал другим популярным НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и напроксен) или превосходил их. При этом число НР, особенно со стороны ЖКТ, на фоне приема ацеклофенака было статистически значимо ниже, чем при использовании препаратов контроля.

Ценную информацию дает метаанализ 9 РКИ длительностью от 6 до 12 нед ($n=2422$), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут при ОА [46]. Снижение выраженности болевых ощущений после курса ацеклофенака оказалось несколько большим по сравнению с другими НПВП – в среднем на 0,75 см по ВАШ 10 см (СРС $-0,30$; 95% ДИ от $-0,62$ до $-0,01$). При этом общее число НР со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших ацек-

лофенак, оказалось статистически значимо меньше, чем при использовании других НПВП: 21,9 и 33,2% соответственно (отношение шансов, ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

Важные данные были получены в метаанализе 28 популяционных исследований, в которых оценивалось развитие ЖКТ-кровотечений при назначении разных НПВП. Ацеклофенак имел наиболее низкий риск данного осложнения (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [47].

Ацеклофенак также характеризуется низким кардиоваскулярным риском. Подтверждением этого стала оценка частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании НПВП, которая проводилась в популяциях четырех европейских стран. Суммарно исследуемая группа включала 8,5 млн пациентов, принимавших НПВП, у которых зарегистрировано 79 553 случаев ИМ. Согласно полученным данным, вероятность этой сосудистой катастрофы при использовании ацеклофенака была минимальной (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,9–1,19) [48].

Российскими авторами на основании анализа 14 клинических работ ($n=4096$), проведенных в нашей стране с 2005 по 2017 г., в которых изучалась эффективность и безопасность ацеклофенака, подтвержден хороший обезболивающий эффект этого препарата – уменьшение выраженности боли в среднем на $52,9 \pm 15,9\%$; при этом зарегистрировано всего 3% НР [49]. Еще одним доказательством преимуществ ацеклофенака стало российское многоцентровое наблюдательное исследование НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ), в котором оценивалось действие различных НПВП и число НР при их использовании в реальной клинической практике. Пациенты принимали ацеклофенак (54,9%), диклофенак (2,0%), кетопрофен (1,9%), лорноксикам (2,2%), мелоксикам (13,7%), напроксен (2,1%), нимесулид (5,8%), целекоксиб (5,9%), эторикоксиб (7,1%) и другие НПВП (4,4%). Кроме НПВП, 56,2% пациентам были назначены миорелаксанты (в основном толперизон – 74,7%), пероральные и инъекционные формы витаминов группы В (10,4%), ИПН (42,8%). Согласно полученным данным, ацеклофенак не уступал другим НПВП или превосходил их по эффективности и безопасности. Так, число пациентов с полным или почти полным купированием боли на фоне приема этого препарата составило 59,9%, число НР – лишь 2,3%. Для сравнения: аналогичные значения в группе диклофенака – 58,3 и 14,1%, мелоксикама – 49,1 и 6,1% [50].

Недавно были представлены данные двух клинических работ, проведенных в рамках программы АЭЛИТА (Анальгетики: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), в которой оценивалась эффективность и безопасность ацеклофенака при длительном использовании у больных ревматоидным артритом (РА) и ОА. В первом исследовании 411 больных РА с умеренной и низкой активностью (DAS28 $3,7 \pm 1,5$) в течение 6 мес получали ацеклофенак (54,2%) или другие НПВП. На фоне приема ацеклофенака выраженность боли уменьшилась в среднем на $6,5 \pm 1,4$ до $3,9 \pm 2,1$ см по ВАШ. Частота НР (диспепсия, артериальная гипертензия, отеки) составила 30,2%, но, в отличие от других НПВП, на фоне терапии ацеклофенаком не отмечено серьезных НР [51].

Во втором исследовании 611 больных ОА в течение 12 мес получали ацеклофенак 200 мг/сут. К концу периода наблюдения выявлено выраженное уменьшение боли: в среднем на $6,5 \pm 1,2$ до $1,4 \pm 1,1$ см по ВАШ; число пациентов с

уменьшением боли $>50\%$ по сравнению с исходным уровнем к 12 мес составило 84%. Как и в первой работе, НР зафиксированы у 30,0% пациентов и также носили лишь слабый или умеренный характер [52].

Помимо таблетированной формы, ацеклофенак имеет форму в виде быстрорастворимого порошка (саше). Эффективность и безопасность этой формы ацеклофенака при ОА была показана в исследовании Е.П. Шараповой и соавт. [53]. Ацеклофенак также представлен в виде крема для наружного применения 1,5%, его эффективность при острой травме была подтверждена в исследовании Д.А. Искры и соавт. [54].

Терапия СМБ при противопоказаниях для назначения НПВП

Как было отмечено выше, современная концепция терапии СМБ связана с мультимодальным подходом. Хотя системное назначение НПВП является одним из наиболее важных инструментов контроля боли, тем не менее, при наличии противопоказаний (например, аллергическая реакция, высокий кардиоваскулярный риск, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки ЖКТ и др.) использование этого класса анальгетиков невозможно. В этом случае целесообразно применять иные терапевтические подходы и препараты с другим механизмом действия, в частности опиоиды, SYSADOA, ЛИТ ГК и препаратами гиалуроновой кислоты, а также немедикаментозные методы (физиотерапия) [1–3]. Следует также иметь в виду возможность назначения в этой ситуации локальных форм НПВП. Они не оказывают системного действия и не вызывают опасных осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [34]. Кроме того, инструкция по применению локальных форм НПВП (в частности, крема ацеклофенака 1,5%) не ограничивает его использование при данной патологии (нет строгих противопоказаний) [55].

Центральные миорелаксанты (ЦМ)

Роль болезненного мышечного напряжения в развитии острой и хронической СМБ определяет целесообразность включения в схему комплексной мультимодальной терапии данного синдрома ЦМ [1–3, 56]. ЦМ – группа препаратов с различным механизмом действия, уменьшающих гипертенус скелетных мышц и выраженность боли, связанной с мышечным спазмом [57]. К ним относятся: толперизон (блокатор потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов), тизанидин (стимулятор α_2 -адренорецепторов), баклофен (стимулятор ГАМК-рецепторов), хлорзоксазон (стимулятор ГАМК-рецепторов, блокатор потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов), орфенадрин (антихолинергическое и антигистаминное средство), метаксалон (блокатор потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов), циклобензаприн (5-HT₂-антагонист), бензодиазепины (стимуляторы ГАМК-рецепторов). ЦМ широко используются при лечении НБС и занимают важное место в российских и зарубежных рекомендациях по лечению этой патологии [1–3]. В упомянутом выше исследовании А.Г. Cashin и соавт. [31] («метаанализ метаанализов») ЦМ были признаны эффективным средством лечения острой НБС: вероятность уменьшения боли (относительный риск, ОР) составила 0,58 (95% ДИ 0,45–0,76), улучшения функции – 0,55 (95% ДИ 0,40–0,77). Правда, ЦМ существенно повышали риск развития НР (ОР 1,50; 95% ДИ 1,14–1,98). Иные результаты были получены С. Abdel Shaheed и соавт. [58], которые провели метаанализ 5 РКИ ($n=436$) ЦМ при острой

НБС. Эти препараты по сравнению с плацебо существенно снижали боль: СРС составила -21,3 мм (95% ДИ от -29,0 до -13,5) по ВАШ. При этом частота НР при использовании ЦМ и плацебо была примерно одинаковой: 14,1 и 16,0%.

Назначая ЦМ, следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторы риска НР [57]. Так, баклофен и тизанидин могут вызывать широкий спектр осложнений у лиц старше 50 лет — дискинезии, энцефалопатию, дезориентацию, сонливость, брадикардию и артериальную гипотензию. Согласно американской базе данных FAERS, на фоне приема этих препаратов частота падений составила соответственно 27,8 и 29,2% [59]. Циклобензаприн, как и тизанидин, обладает дозозависимым седативным эффектом и ограничивает возможность вождения автомобиля [60, 61]. Метаксалон вызывает сонливость и седативный эффект, а также усталость и головокружение [62].

Толперизон: доказательная база

Благоприятное сочетание эффективности и безопасности демонстрирует популярный ЦМ толперизон (Мидокалм®) [63]. Этот препарат — действенное средство для лечения спастичности, связанной с поражением головного и спинного мозга (в частности, после травм и ишемического инсульта) [64–67].

Толперизон оказался эффективным в комплексной терапии острой и хронической боли в спине, при которой, как отмечено выше, болезненное мышечное напряжение играет роль ведущего патогенетического фактора [68, 69]. Так, Л. Ходинка и соавт. [70] представили двойное слепое РКИ, в котором толперизон сравнивался с плацебо у 255 пациентов с острой НБС. Они также могли принимать парацетамол до 3 г/сут в качестве дополнительного анальгетика. Через 2 нед в группе активной терапии наблюдались статистически значимое уменьшение нарушений жизнедеятельности по шкале Роланда–Морриса (ШРМ) и большая удовлетворенность лечением, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Недавно в США было проведено исследование эффективности толперизона при острой НБС и болезненных мышечных спазмах (RESUME-1), включавшее 70 исследовательских центров (суммарно около 1000 пациентов). Были отмечены хороший эффект этого препарата и низкая частота НР, отличающая его от других ЦМ [71].

Серьезным подтверждением эффективности толперизона стало двойное слепое РКИ, проведенное М.Л. Кукушкиным и соавт. [72], в котором сравнивалось действие комбинации толперизона (первые 5 дней в/м, затем 9 дней перорально) и диклофенака с комбинацией плацебо и диклофенака у 245 пациентов с острой НБС. Результаты лечения оказались статистически значимо лучше в группе активной терапии. Через 2 нед динамика боли составила в среднем 54,5+14,0 и 47,1+16,3 мм по ВАШ ($p=0,002$), счета по ШРМ — 12,7+4,5 и 11,2+4,8 соответственно ($p=0,0136$; рис. 1).

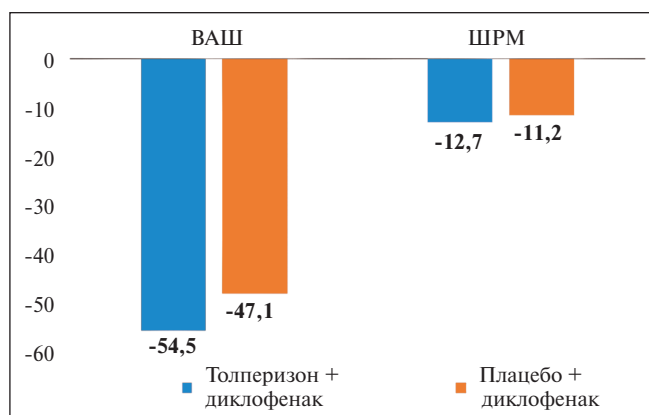


Рис. 1. Эффективность толперизона (Мидокалм®) при острой НБС (данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования; $n=245$), оценка через 2 нед [72]. Динамика боли по ВАШ (в мм) и нарушения жизнедеятельности по ШРМ
Fig. 1. Efficacy of tolperisone (Mydocalm®) in acute NBS (data from a double-blind, placebo-controlled trial; $n=245$), assessed after 2 weeks [72]. Dynamics of pain according to VAS (in mm) and disability according to Roland–Morice scale

Важным достоинством толперизона следует считать наличие лекарственной формы для парентерального (в/м) введения, позволяющей реализовывать «ступенчатую» схему терапии. Так, при острой интенсивной боли препарат может использоваться в течение первых 3–5 дней в/м, а после снижения выраженности болевых ощущений пациентов переводят на его пероральный прием в стандартной дозе 450 мг/сут [63].

В нашей стране также проведено исследование, подтверждающее эффективность толперизона при ОА. Л.И. Алексеева и соавт. [73] сравнили результаты применения комбинации толперизона + НПВП и монотерапии НПВП у 40 больных ОА. Через 2 нед интенсивность боли в группе комбинированной

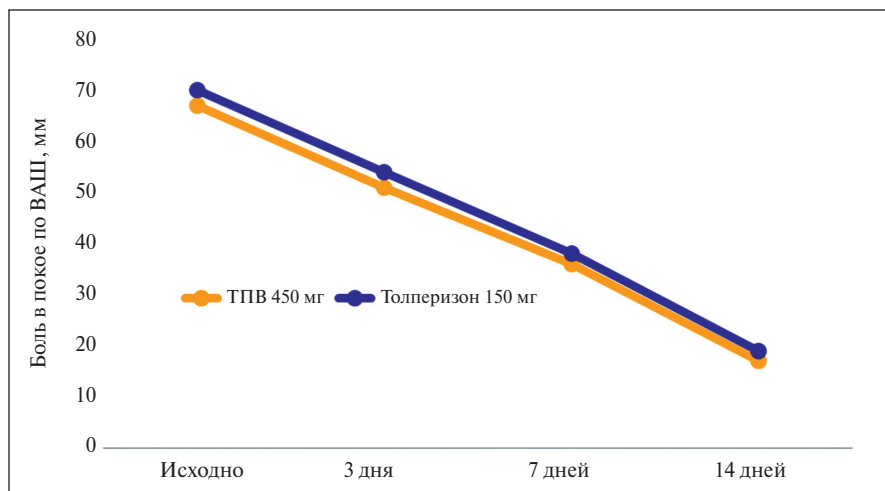


Рис. 2. Сравнение эффективности толперизона пролонгированного высвобождения (ТТПВ, Мидокалм® Лонг) 450 мг 1 раз/сут и обычного толперизона 150 мг 3 раза/сут при острой НБС (данные двойного слепого контролируемого исследования; $n=239$), оценка в течении 2 нед [76]

Fig. 2. Comparison of the efficacy of extended-release tolperisone (TTPV, Mydocalm® Long) 450 mg once daily and regular tolperisone 150 mg 3 times daily in acute NBS (data from a double-blind, controlled study; $n=239$), assessed over the course of 2 weeks [76]

терапии уменьшилась в среднем на 25%, а в контрольной группе — на 14% ($p < 0,05$). Потребность в НПВП к завершению наблюдения снизилась на 60 и 45% соответственно.

Важно, что во всех приведенных исследованиях толперизона выявлены его хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР. Однако в ряде работ специально оценивалась безопасность этого препарата. Так, J. Dulin и соавт. [74] изучали влияние приема различных доз толперизона в течение 8 дней на психометрические тесты у 72 здоровых добровольцев. Согласно полученным данным, препарат не оказывал значимого негативного, в том числе седативного, влияния. J. Caon и соавт. [75] сравнивали влияние толперизона, циклобензаприна и плацебо на возможность вождения транспортного средства у 35 здоровых добровольцев. Было показано, что по этому параметру толперизон не отличался от плацебо, в то время как циклобензаприн оказывал существенное негативное действие на способность управлять автомобилем.

Таблетка с пролонгированным высвобождением толперизона 450 мг

Возможности применения толперизона расширились с появлением препарата Мидокалм® Лонг, содержащего 450 мг действующего вещества. Таблетка с пролонгированным высвобождением позволяет получить устойчивую суточную концентрацию толперизона в плазме крови в течение 24 ч. Однократный прием препарата существенно удобнее и повышает приверженность больных терапии. Эффективность новой формы толперизона была доказана в двойном слепом РКИ, проведенном В.А. Парфеновым и соавт. [76]. В этом исследовании сравнивалось действие Мидокалма® Лонг и обычного толперизона, назначаемого по 150 мг 3 раза в день, у 239 пациентов с острой НБС. В качестве дополнительной терапии больные обеих групп могли использовать диклофенак «по требованию» (до 150 мг/сут). Эффект обеих форм толперизона оказался одинаковым: снижение счета по ШРМ составило $80,5 \pm 18,19$ и $78,9 \pm 15,79\%$ соответственно. Также не различалась динамика боли, функции и потребности в НПВП (рис. 2). Не отмечено различий в частоте и характере НР. В целом они выявлены в 13,4 и 17,5% случаев, причем подавляющее большинство НР носили легкий или умеренный характер. Единственная серьезная НР (апоплексия яичника) не была связана с проводимой терапией.

Резолюция Совета экспертов

«Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов»

1. Боль — основное проявление травм и БКМС, она вызывает мучительные переживания, ухудшение качества жизни и работоспособности, а также прогрессирование коморбидной патологии (прежде всего, заболеваний ССС), что представляет угрозу для здоровья и жизни пациентов.
2. Неадекватный контроль болевых ощущений в остром периоде травмы и заболевания определяет формирование хронической боли — сложного для лечения клинического синдрома, связанного с дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катастрофизация).
3. Лечение боли должно рассматриваться как первоочередная терапевтическая задача при травмах и наиболее распространенных БКМС (ОА, НБС, ПОМТ).

4. Учитывая сложный патогенез боли, основной стратегией ее лечения должен быть мультимодальный мультидисциплинарный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные методы.
5. При острой НБС следует информировать пациента о благоприятном прогнозе и доброкачественном характере патологии, важности сохранения двигательной активности. При хронической НБС наиболее эффективно мультимодальное лечение с использованием кинезиотерапии, психологических методов, образовательных программ и персонализированной лекарственной терапии.
6. Первым шагом фармакотерапии СМБ должно быть назначение НПВП. Выбор конкретного НПВП, доза и длительность лечебного курса должны быть персонализированы и определяться особенностями клинической ситуации, наличием коморбидной патологии и факторов риска НР. В зависимости от выраженности боли НПВП могут использоваться короткими курсами парентерально, перорально, в виде ректальных свечей или местно в виде мазей и гелей.
7. Одним из наиболее приемлемых препаратов из группы НПВП по соотношению хорошего терапевтического потенциала и безопасности является ацеклофенак (Аэртал). Этот препарат может применяться как для системной (таблетки, порошок для приема внутрь), так и для локальной (крем) терапии. Доказанная эффективность и низкий риск НР позволяют рассматривать ацеклофенак как препарат выбора для контроля боли после травм и при БКМС.
8. При наличии противопоказаний для назначения системных НПВП следует использовать локальные формы НПВП, слабые опиоиды, ЛИТ (в том числе внутрисуставное и околосуставное введение ГК и препаратов гиалуроновой кислоты), физиотерапевтические методы.
9. ЦМ — важный компонент мультимодальной стратегии лечения боли. Их применение показано в ситуациях, когда развитие боли связано с болезненным мышечным напряжением (спазмом). ЦМ повышают эффективность комбинированной противоболевой терапии и снижают потребность в НПВП.
10. Выбор конкретного ЦМ, доза и длительность лечебного курса должны быть персонализированы и определяться особенностями клинической ситуации, наличием коморбидной патологии и факторов риска НР.
11. Толперизон — ЦМ с оригинальным механизмом действия, доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, делающим его препаратом выбора среди представителей этой лекарственной группы. Препарат доступен как для перорального, так и парентерального использования (для в/м введения), что позволяет применять его в острой ситуации.
12. Важным преимуществом толперизона является возможность использовать его 1 раз в день в полной терапевтической дозе (Мидокалм® Лонг 450 мг), что упрощает схему лечения и повышает приверженность пациентов терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.)].
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29; 397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
3. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. Epub 2019 May 10.
4. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023 May; 75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429. Epub 2023 Mar 20.
5. Asahi MG, Briganti D, Cam E, Seffinger MA. The Role of Musculoskeletal Disorders in Chronic Disease: A Narrative Review. *J Am Osteopath Assoc*. 2020 Oct 1;120(10):665-670. doi: 10.7556/jaoa.2020.134
6. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Aug 24;101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
7. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49-58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
8. Crookes T, Wall C, Byrnes J, et al. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract*. 2023 Nov; 52(11):753-758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790.
9. Leyland KM, Gates LS, Sanchez Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
10. Subramanian M, Venkatesan P. The predictors for altered central pain modulation in individuals with nonspecific chronic low back pain: A systematic review. *Pain Pract*. 2022 Feb;22(2):276-284. doi: 10.1111/papr.13081. Epub 2021 Oct 6.
11. Guven Kose S, Kose HC, Celikel F, et al. Chronic Pain: An Update of Clinical Practices and Advances in Chronic Pain Management. *Eurasian J Med*. 2022 Dec;54(Suppl1):57-61. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.22307.
12. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
13. Friedman BW, Conway J, Campbell C, et al. Pain One Week After an Emergency Department Visit for Acute Low Back Pain Is Associated With Poor Three-month Outcomes. *Acad Emerg Med*. 2018 Oct;25(10):1138-1145. doi: 10.1111/acem.13453. Epub 2018 Jun 6.
14. Henschke N, Wouda L, Maher CG, et al. Determinants of patient satisfaction 1 year after presenting to primary care with acute low back pain. *Clin J Pain*. 2013 Jun;29(6):512-7. doi: 10.1097/AJP.0b013e318274b3e6.
15. Carey TS, Garrett JM, Jackman AM. Beyond the good prognosis. Examination of an inception cohort of patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jan;25(1):115-20. doi: 10.1097/00007632-200001010-00019.
16. Paladini A, Rawal N, Coca Martinez M, et al. Advances in the Management of Acute Postsurgical Pain: A Review. *Cureus*. 2023 Aug 4;15(8):e42974. doi: 10.7759/cureus.42974.
17. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017 Sep 25;10:2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
18. Akin-Akinyosoye K, Sarmanova A, Fernandes GS, et al. Baseline self-report 'central mechanisms' trait predicts persistent knee pain in the Knee Pain in the Community (KPIC) cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Feb;28(2):173-181. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.004. Epub 2019 Dec 10.
19. Лила АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-116. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
20. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
21. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
22. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
23. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
24. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345-2358. doi: 10.1002/acr.25157. Epub 2023 Jun 19.
25. Barr A, Eilat-Tsanani S. Prescribing Analgesics for Low Back Pain: Is There a Gender Difference? *J Womens Health (Larchmt)*. 2022 Jan;31(1):79-83. doi: 10.1089/jwh.2021.0039. Epub 2021 Oct 6.
26. Togo K, Ebata N, Yonemoto N, Abraham L. Safety risk associated with use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Japanese elderly compared with younger patients with osteoarthritis and/or chronic low back pain: A retrospective database study. *Pain Pract*. 2022 Feb;22(2):200-209. doi: 10.1111/papr.13079. Epub 2021 Oct 4.
27. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, et al. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 20;12(4):1685. doi: 10.3390/jcm12041685.
28. Geczy QE, Thirumaran AJ, Carroll PR, et al. What is the most effective and safest Non-steroidal anti-inflammatory drug for treating osteoarthritis in patients with comorbidities? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023 Jul-Dec;19(10):681-695. doi: 10.1080/17425255.2023.2267424. Epub 2023 Oct 27.
29. Rockwell MS, Oyese EG, Singh E, et al. Scoping review of interventions to de-imple-

- ment potentially harmful non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in healthcare settings. *BMJ Open*. 2024 Apr 17;14(4):e078808. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078808.
30. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
31. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
32. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
33. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
34. Zeng C, Wei J, Persson MS, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
35. Atkinson TJ, Fudin J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020 May;31(2):219-231. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.002. Epub 2020 Mar 10.
36. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
37. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician*. 2009 Feb 15;79(4):297-300.
38. Sproviero E, Albamonte E, Costantino C, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):654-662. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04923-1. Epub 2017 Dec 21.
39. Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):533-43. doi: 10.2165/00044011-200727080-00002.
40. Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J, et al. Parenteral dipyrrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Apr;32(4):204-9.
41. Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Применение мелоксикама (мовалиса) в лечении люмбаго и люмбагии. *Бол*. 2004;(4):49-53. [Alekseev VV, Podchufarova EV. The use of meloxicam (movalis) in the treatment of lumboisalgic syndrome. *Bol*. 2004;(4):49-53 (In Russ.)].
42. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбагии). *Современная ревматология*. 2019;13(2):31-37. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors affecting the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute lower back pain. The results of the multicenter observational study KARAMBOL (Clinical Analysis of the Results of Meloxicam Analgesia and its Safety in Acute Lumbalgia). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):31-37. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37
43. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2. Epub 2018 Feb 21.
44. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013 Jul;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0. Epub 2013 Feb 28.
45. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
46. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
47. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000-000-00000.
48. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
49. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенек: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
50. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(6):65-73. (In Russ.)].
51. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):57-63. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63
52. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Анальгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма). *Современная ревматология*. 2021;15(6):84-90. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):84-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90
53. Шарাপова ЕП, Кашеварова НГ, Ани-

- кин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2014;8(1):73-76. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Anikin SG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):73-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-73-76
54. Искра ДА, Камчатнов ПР, Дошук НА и др. Топическая терапия острой ноцицептивной боли: результаты открытого рандомизированного клинического исследования отечественного препарата Аленталь крем. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(3):72-77. [Iskra DA, Kamchatnov PR, Doshchuk NA, et al. Topical therapy of acute nociceptive pain: results of an open randomized clinical trial of the domestic drug Alental cream. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3):72-77. (In Russ.)].
55. https://www.vidal.ru/drugs/airtal__32953
56. Li W, Gong Y, Liu J, et al. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2021 May 27;14:1483-1494. doi: 10.2147/JPR.S306280.
57. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365-70.
58. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
59. Killam-Worrall L, Brand R, Castro JR, et al. Baclofen and Tizanidine Adverse Effects Observed Among Community-Dwelling Adults Above the Age of 50 Years: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2024 May;58(5):523-532. doi: 10.1177/10600280231193080. Epub 2023 Aug 17.
60. Toth PP, Urtis J. Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone. *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1355-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.008.
61. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9;161(13):1613-20. doi: 10.1001/archinte.161.13.1613.
62. Harden RN, Argoff C. A review of three commonly prescribed skeletal muscle relaxants. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2000 Jan 1;15(2):63-6. doi: 10.3233/bmr-2000-152-303.
63. Алексеев ВВ. Мидокалм и миогенные болевые синдромы. Русский медицинский журнал. 2012;(10):500. [Alekseev VV. Midocalm and myogenic pain syndromes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(10):500. (In Russ.)].
64. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9.
65. Li M, Huang Y, Chen R, et al. Efficacy and safety of tolperisone versus baclofen among Chinese patients with spasticity associated with spinal cord injury: a non-randomized retrospective study. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Sep 3;54(11):e11293. doi: 10.1590/1414-431X2021e11293.
66. Stamenova P, Koitchev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12(6):453-61. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01006.x.
67. Agarwal S, Patel T, Shah N, Patel BM. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity. *Biomed Pharmacother*. 2017 Mar;87:628-635. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.005. Epub 2017 Jan 10.
68. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115. Epub 2012 May 31.
69. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
70. Ходинка Л, Меилингер М, Сабо Ж, Залавари И. Лечение острой поясничной боли Мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Русский медицинский журнал. 2003;(5):246. [Hodinka L, Meilinger M, Szabo J, Zalavari I. Treatment of acute lumbar pain with Midocalm. The results of an international multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(5):246. (In Russ.)].
71. Vaughan SA, Torres K, Kaye R. RESUME-1: a Phase III study of tolperisone in the treatment of painful, acute muscle spasms of the back. *Pain Manag*. 2022 Jan;12(1):25-33. doi: 10.2217/pmt-2021-0041. Epub 2021 Jul 1.
72. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11):69-78. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. (In Russ.)].
73. Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Кашеварова НГ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. Consilium Medicum. 2008;10(2):30-32. [Alekseeva LI, Bratygina EA, Kashevarova NG, et al. The use of muscle relaxants in the complex therapy of osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2008;10(2):30-32. (In Russ.)].
74. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Jul;31(4):137-42. doi: 10.1055/s-2007-979315.
75. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-782. doi: 10.1111/jcpt.13165. Epub 2020 May 10.
76. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):14-22. [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.08.2024/15.09.2024/22.09.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Gedeon Richter. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

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

Антоненко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

Девликамова Ф.И. <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Живолупов С.А. <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Кузин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1262-932X>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Самарцев И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Танашян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Титова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7044-3013>