

Боль – ведущий компонент качества жизни больных с остеопоротическими переломами бедра и подходы к ее лечению

Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Летаева М.В.

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Хроническая боль (ХБ) является самостоятельным клиническим синдромом, в наибольшей степени определяющим нарушение функции и снижение социального статуса пациента.

Цель исследования – оценка качества жизни (КЖ) у лиц старшего возраста с остеопоротическими переломами бедра.

Материал и методы. Оценивали КЖ у 219 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст – $75,4 \pm 9,27$ года) с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедра (основная группа). Контрольную группу составили 200 обследованных (средний возраст – $71,5 \pm 10,39$ года) без переломов в анамнезе.

КЖ оценивали с помощью опросника SF-36. Результаты представляли в баллах, при этом более высокая оценка указывала на лучшее КЖ.

Результаты исследования. У больных с переломами бедра показатели КЖ были снижены в большей степени и по большему числу параметров, чем в контрольной группе. Наименьшие значения получены по следующим шкалам: физического функционирования ($41,94 \pm 31,16$ балла) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ($42,34 \pm 27,2$ балла). Пациенты с переломами бедра имели значительные ограничения во всех видах физической активности, при этом испытывали сильную боль, ощущали усталость и потерю жизненных сил.

Показано влияние хронического болевого синдрома на ухудшение КЖ. Рассмотрены вопросы комплексной терапии болевого синдрома.

Ключевые слова: остеопоротические переломы; боль; качество жизни.

Контакты: Юлия Валерьевна Аверкиева; doctorjulia@rambler.ru

Для ссылки: Аверкиева ЮВ, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль – ведущий компонент качества жизни больных с остеопоротическими переломами бедра и подходы к ее лечению. Современная ревматология. 2014;(3):34–40.

Pain is a leading component of quality of life in patients with osteoporotic femoral fractures and approaches to its treatment

Averkieva Yu.V., Raskina T.A., Letaeva M.V.

*Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia
22A, Voroshilov St., Kemerovo 650029*

Chronic pain (CP) is an independent clinical syndrome that determines to the greatest extent dysfunction and lower social standing in a patient.

Objective: to assess quality of life (QL) in old patients with osteoporotic femoral fractures.

Subjects and methods. QL was assessed in 219 patients from an old age group (mean age 75.4 ± 9.27 years) with osteoporotic proximal femoral fractures (a study group). A control group consisted of 200 examinees (mean age 71.5 ± 10.39 years) without a history of fractures.

QL was assessed using the SF-36 questionnaire. The results were presented in scores; moreover, a higher score denoted a better QL.

Results. In the patients with femoral fractures, the QL indicators were decreased to a greater degree and in the majority of parameters than in the control group. The least values were obtained in the following scales: physical functioning (41.94 ± 31.16 scores) and role functioning caused by physical condition (42.34 ± 27.2 scores). The patients with femoral fractures had significant limitations in all types of physical activity, at the same time they experienced severe pain and felt tired and vitality loss.

Chronic pain syndrome is shown to have impact on worse QL. The issues of combination therapy are discussed.

Key words: osteoporotic fractures; pain; quality of life.

Contact: Yulia Valeryevna Averkieva; doctorjulia@rambler.ru

For reference: Averkieva YuV, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a leading component of quality of life in patients with osteoporotic femoral fractures and approaches to its treatment. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):34–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-34-40>

Качество жизни (КЖ) рассматривается как один из наиболее важных параметров оценки последствий и эффективности лечения большинства заболеваний [1].

Остеопороз (ОП) и связанные с ним переломы оказывают существенное влияние на КЖ больных. Так, F. Roder и соавт. [1] оценивали КЖ у больных старшей возрастной

группы с переломами проксимального отдела бедра, которым в течение 48 ч после травмы проводилось хирургическое лечение. Для оценки КЖ использовали опросник SF-36 и Cumming Hip Scale. Установлено, что при благоприятном течении послеоперационного периода максимальное восстановление показателей КЖ (до 90%) приходилось на первые

6 мес после травмы. Однако даже спустя год после травмы значения по шкале физического функционирования достигли лишь 85% исходного уровня. Полного восстановления показателей КЖ не выявлено ни по одной из шкал.

Масштабной работой по изучению КЖ больных с остеопоротическими переломами явилось исследование CaMos [2], включавшее 4816 больных, период наблюдения после травмы составил 10 лет. Опрос проводился с помощью опросника SF-36. Было установлено, что больные с переломами бедра имели значимо более низкие показатели КЖ по всем шкалам, чем лица без переломов. Наибольшие различия между группами выявлены для шкал физического и ролевого функционирования, характеризующих физическое состояние. Как у мужчин, так и у женщин отмечено наибольшее влияние переломов бедра на физическое функционирование.

В России имеются единичные работы, посвященные изучению КЖ у больных с переломами бедра. В исследовании, выполненном в Екатеринбурге, изучали КЖ у больных с переломами проксимального отдела бедра и у больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе по сравнению с лицами без переломов и ИМ [3]. Для оценки КЖ использовали опросник SF-36. Исследование показало, что больные с переломами и больные ИМ имеют аналогичное КЖ. Однако больные с переломами были в большей степени ограничены в физической активности и в большей степени страдали от боли.

Боль — самая частая и сложная по субъективному восприятию жалоба пациентов с остеопоротическими переломами бедра [4]. Боль негативно влияет на КЖ, отрицательно воздействует не только на пациентов, но и на их ближайшее окружение.

В то же время восприятие боли у каждого пациента — индивидуальный и во многом уникальный процесс, который складывается из многих компонентов. В каждом конкретном случае механизмы формирования боли находятся в состоянии развития и со временем могут претерпевать существенные изменения [5]. Эта динамика определяется как прогрессированием тканевых нарушений, обусловленных заболеванием, так и пластичностью ЦНС, активно участвующей в поддержании стойких болевых ощущений [1].

С современных позиций боль рассматривается как многомерный феномен с участием сенсорных, аффективных, мотивационных и когнитивных компонентов. При длительно сохраняющейся боли уровень «ноцицептивного входа» имеет меньшее значение, при этом начинают преобладать другие составляющие боли [6, 7].

Хроническая боль (ХБ) является самостоятельным клиническим синдромом, в наибольшей степени определяющим нарушение функции и снижение социального статуса пациента. Депрессия, тревожность, нарушения сна и иммунитета, постоянное напряжение сердечно-сосудистой системы — типичные спутники ХБ, поэтому попытки «перетерпеть» боль, как и расхожая рекомендация «научиться жить с болью», представляются с медицинской точки зрения порочными и вредными [8].

Цель исследования — оценка КЖ у лиц старшего возраста с остеопоротическими переломами бедра.

Материал и методы. Оценивали показатели КЖ у 219 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст — $75,4 \pm 9,27$ года) с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедра (основная группа). Контрольную группу составили 200 обследованных (средний возраст —

$71,5 \pm 10,39$ года; $Me=70$; $P25=65$, $P75=80$) без переломов и с минимальным уровнем травмы в анамнезе.

Для определения параметров КЖ у пациентов с остеопоротическими переломами проксимального отдела использовали опросник SF-36. Опросник заполняли либо при телефонном опросе, либо при личной беседе с пациентом.

Опросник имеет три уровня: 1) 36 пунктов (вопросов); 2) 8 шкал, каждая из которых содержит от 2 до 10 подпунктов; 3) 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы. Из 36 пунктов 35 используются для обработки баллов по шкалам, каждый пункт включен только в 1 шкалу; 1 из 36 пунктов позволяет определить «переходную точку здоровья» (self-reported health transition — переходный момент здоровья, оцененный самостоятельно).

Количественно оценивали следующие показатели: общее состояние здоровья; физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т. п.); влияние физического состояния на ролевое функционирование; влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; жизнеспособность, жизненная активность; самооценка психического здоровья, характеризует настроение. Шкалы сгруппированы в два показателя: физический и психологический компонент здоровья.

Результаты представлены в виде оценок в баллах, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 — полное здоровье. Полученные результаты в баллах сравнивали между группами.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (δ), медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Проверка по критерию Колмогорова — Смирнова показала, что все эти признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем сравнение количественных признаков проводили с помощью непараметрического U -критерия Манна — Уитни для двух независимых выборок. Качественные признаки представлены в процентах и долях. Для качественных признаков оценка разности между генеральными долями (частотами) проводилась с помощью χ^2 -критерия и критерия для сравнения долей. Критический уровень статистической значимости при проверке принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Показатели шкал КЖ представлены в табл. 1. У больных с переломами бедра наименьшее значение имел показатель по шкале физического функ-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ционирования — $41,94 \pm 31,16$ балла (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т. п.). Наиболее высокие показатели отмечены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($50,96 \pm 19,04$ балла), и жизненной активности ($51,44 \pm 26,51$ балла).

При оценке показателей КЖ у больных с переломами бедра и лиц контрольной группы установлено, что больные с переломами проксимального отдела бедра имели более низкие значения по некоторым шкалам и показателям опросника SF-36 (табл. 2). Среди шкал, характеризующих физический компонент здоровья, статистически значимые различия между основной и контрольной группами получены для показателей физиче-

Таблица 1. Показатели опросника SF-36 у больных с переломами проксимального отдела бедра ($M \pm \delta$, баллы)

Шкала опросника SF-36	Показатели КЖ
Общее состояние здоровья	$46,84 \pm 23,55$
Физическое функционирование	$41,94 \pm 31,16$
Интенсивность боли	$44,54 \pm 31,16$
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	$42,34 \pm 27,2$
Социальное функционирование	$46,51 \pm 14,28$
Жизненная активность	$51,44 \pm 26,51$
Психическое здоровье	$49,33 \pm 18,37$
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	$50,96 \pm 19,04$
Физический компонент здоровья	$46,42 \pm 28,26$
Психологический компонент здоровья	$49,56 \pm 19,55$

Таблица 2. Показатели опросника SF-36 у больных с переломами бедра и у лиц контрольной группы ($M \pm \delta$, баллы)

Шкала опросника SF-36	Основная группа (n=219)	Контрольная группа (n=200)	p
Общее состояние здоровья	$46,84 \pm 23,55$	$50,69 \pm 23,75$	0,09
Физическое функционирование	$41,94 \pm 31,16$	$51,4 \pm 26,21$	0,002
Интенсивность боли	$44,54 \pm 31,16$	$45,7 \pm 29,38$	0,6
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	$42,34 \pm 27,2$	$53,54 \pm 33,66$	0,001
Социальное функционирование	$46,51 \pm 14,28$	$48,36 \pm 15,98$	0,26
Жизненная активность	$51,44 \pm 26,51$	$48,52 \pm 27,1$	0,12
Психическое здоровье	$49,33 \pm 18,37$	$53,73 \pm 23,12$	0,03
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	$50,96 \pm 19,04$	$57,11 \pm 22,54$	0,006
Физический компонент здоровья	$46,42 \pm 28,26$	$50,33 \pm 28,25$	0,6
Психологический компонент здоровья	$49,56 \pm 19,55$	$51,94 \pm 22,18$	0,8

ского функционирования — $9,46\%$ ($p=0,002$) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием — $11,2\%$ ($p=0,001$). Статистически значимых различий между группами по показателю общего здоровья и интенсивности боли не выявлено ($3,85$ и $1,16\%$ соответственно; $p>0,05$).

Для шкал, образующих психический компонент здоровья, статистически значимые различия между группами установлены для показателя психического здоровья ($4,4\%$; $p=0,03$) и показателя ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($6,5\%$; $p=0,006$). Показатель социального функционирования значимо не различался между группами и составил $1,85\%$ ($p=0,26\%$). В основной группе показатель по шкале жизненной активности был выше на $2,92\%$, чем в контрольной группе, однако статистически значимых различий между группами не получено ($p=0,12$).

Статистически значимых различий по показателям физического и психологического компонента здоровья не установлено ($3,91$ и $2,38\%$ соответственно; $p>0,05$).

Обсуждение. Таким образом, у больных с переломами бедра показатели КЖ были снижены в большей степени и по большему числу параметров, чем в контрольной группе. Наименьшие значения получены по следующим шкалам: физического функционирования ($41,94 \pm 31,16$ балла) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ($42,34 \pm 27,2$). Таким образом, пациенты с переломами бедра имели значительные ограничения во всех видах физической активности, при этом испытывали сильную боль, ощущали усталость и потерю жизненных сил.

Боль — серьезная медицинская проблема. Острая и хроническая боль может приводить к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой, дыхательной, пищевари-

тельной, мочевыделительной систем [9–13]. Боль провоцирует серьезные нарушения в системе регуляции болевой чувствительности, вызывает психологические расстройства, формирует у пациента особый тип болевого поведения [13]. Известно, что болевая импульсация из различных структур опорно-двигательного аппарата (капсулы суставов, связок, фасций, мышц) поступает в чувствительные нейроны спинного мозга, распространяется к моторным нейронам спинного мозга с их последующей активизацией, что приводит к спазму мышц, иннервируемых данным сегментом спинного мозга. Мышечный спазм в свою очередь усиливает стимуляцию ноцицепторов мышечного волокна. Спазмированные мышцы становятся источником дополнительной ноцицептивной импульсации и вторичным источником боли. Таким образом, формируется порочный круг: боль — мышечный спазм — боль [13–15]. Боль в структурах опорно-двигательного аппарата требует комплексной фармакотерапии. Расширение представлений о генезе боли обуславливает новые подходы к ее терапии. Медикаментозная терапия включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и вспомогательных анальгетических средств (миорелаксанты) [13, 16].

Согласно рекомендациям ВОЗ, первой ступенью лечения хронической боли при ревматических заболеваниях являются неопиоидные анальгетики — НПВП, оказывающие хороший анальгетический эффект при слабой и умеренной боли [17–20]. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин (ПГ), простациклин и тромбоксан [21–23]. Идентифицировано две изоформы ЦОГ — ЦОГ1 и ЦОГ2: первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, участвующих в регуляции гомеостаза; вторая, напротив, в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. Ингибция ЦОГ2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибция ЦОГ1 вызывает развитие побочных реакций. Поэтому токсичность неселективных НПВП (нНПВП) связывают с их низкой селективностью, способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [20, 21, 24].

По современным представлениям, большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, боли, лихорадки) связано с подавлением активности ЦОГ2, а побочных реакций — с подавлением активности ЦОГ1 [13, 25–27]. В конце XX в. появился новый класс НПВП — селективные ингибиторы ЦОГ2. Однако несмотря на успешное применение в ревматологии ингибиторов ЦОГ2, обеспечивающих более низкую частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), уменьшение числа гепатопатий и повреждений интерстиция почек, сохраняется проблема выбора эффективного препарата с высокой анальгетической и противовоспалительной активностью для лечения острой и хронической боли [13, 28].

Выбор НПВП всегда непрост — идеального препарата не существует. Нужно лекарство подбирается индивидуально для конкретного пациента и конкретной клинической задачи. Тем не менее существуют определенные критерии оцен-

ки того или иного препарата: наличие быстрого анальгетического и противовоспалительного действия, благоприятная переносимость и низкий риск серьезных осложнений [20].

Нимесулид был первым селективным НПВП на российском фармацевтическом рынке. Нимесулид разработан еще в 1985 г. и является первым ингибитором ЦОГ2, внедренным в клиническую практику. Нимесулид (4-нитрофеноксиметансульфонфинилд) имеет оригинальную структуру, состоит из 2 ароматических колец и метилсульфоновой группы [13, 29], которые определяют относительно высокую (6,5) константу диссоциации (рKa) и умеренную липофильность препарата. Эти свойства обеспечивают низкое повреждающее действие нимесулида на ЖКТ [13, 30]. Результаты ряда исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что нимесулид в 5–20 раз более селективно ингибирует ЦОГ2, чем ЦОГ1 [13, 31–33].

Преимущество нимесулида заключается в относительно слабом влиянии на ЦОГ1 слизистой оболочки желудка, но при этом он подавляет ее активность в очагах воспаления и умеренно блокирует действие ЦОГ2. Нимесулиду присущ яркий и быстрый анальгетический эффект, связанный в большей степени с ингибцией ЦОГ2, который реализуется на периферическом уровне за счет блокады синтеза ПГ, активирующих болевые рецепторы. Центральный механизм менее значим, но также связан с угнетением синтеза ПГ, которые образуются в ЦНС и способствуют усилению болевого синдрома. Описан ряд фармакологических эффектов нимесулида, не зависящих от класс-специфического влияния на ЦОГ2. Он блокирует синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α), подавляет активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе — ОА), оказывает антигистаминное действие. Одним из важнейших «не-ЦОГ2-ассоциированных эффектов» нимесулида является блокада фермента фосфодиэстеразы IV, что ведет к подавлению активности макрофагов и нейтрофилов, имеющих ключевое значение в развитии острого воспаления [20, 34–35].

Нимесулид относится к короткоживущим НПВП. Период полувыведения препарата — от 1,8 до 4,7 ч, что способствует снижению частоты побочных эффектов препарата. При пероральном приеме нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи. Уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в плазме крови и синовиальной жидкости достигает 25–80% максимальной, что обуславливает высокую скорость наступления анальгетического эффекта. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко попадает в очаг воспаления. Концентрация свободного нимесулида непосредственно в очаге воспаления (особенно в ткани сустава), где pH среды более низкий, может быть намного выше, чем его плазменная концентрация [13, 36, 37]. Препарат выводится с мочой и калом [13].

По данным мировой литературы, частота побочных явлений при лечении нимесулидом колеблется от 6,8 до 36% и отчетливо зависит от дозы и длительности приема препарата. В частности, при анализе результатов нескольких клинических испытаний, включавших 22 938 больных ОА, леченных нимесулидом в дозе 100–400 мг в течение 5–21 дня (в среднем 12 дней), общая частота побочных реакций соста-

вила 8,2% [13, 37]. В другом многоцентровом исследовании, в котором участвовали 12 607 пациентов с различными ревматическими и ортопедическими заболеваниями, на фоне лечения нимесулидом 400–200 мг/сут в течение 21 дня частота развития побочных эффектов составила 6,8%. При специальном анализе вошедших в эти два исследования 8354 пациентов старше 60 лет оказалось, что частота побочных эффектов равнялась 8,9% и не отличалась от таковой в общей популяции больных [38].

Таким образом, нимесулид — препарат с весьма благоприятным сочетанием мощного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Клинические исследования и большой опыт его применения в реальной клинической практике показывают, что риск развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида суммарно ниже, чем при применении традиционных НПВП.

Отдельным направлением повышения эффективности НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу. NO, участвуя в регуляции разнообразных биологических процессов, является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов [39–41]. Подобно ПГ, в области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора боли, вызывающего прямую стимуляцию ноцицепторов. В слизистой оболочке ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления и блокируя свободнорадикальные процессы. Таким образом, экзогенное введение NO в слизистую оболочку ЖКТ может повысить ее устойчивость к повреждению. В настоящее время на российском рынке появился защищенный НПВП — амтолметин гуацил (найзилат), преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой оболочке ЖКТ. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что противовоспалительное и обезболивающее действие амтолметин гуацила аналогично таковому селективных НПВП, при этом препарат оказывает прямое защитное влияние на стенку ЖКТ [6, 42]. Лабораторные данные подтвердили гастропротективный потенциал препарата. В исследовании E. Tubago и соавт. [43] наблюдалось дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т. е. амтолметин гуацил оказался эффективным антисекреторным средством [44]. Одним из важных этапов изучения препарата стало его сравнение с цефекоксибом. Z. Jajić и соавт. [45] показали, что у большинства пациентов, которые получали амтолметин гуацил в дозе 1200 мг или цефекоксиб в дозе 400 мг в течение 6 мес, не отмечено изменений слизистой оболочки, причем амтолметин гуацил по уровню ЖКТ-переносимости не уступал цефекоксибу. Таким образом, появление нового препарата расширяет возможности симптоматической терапии.

Однако следует отметить, что назначение монотерапии НПВП обеспечивает значимое улучшение далеко не у всех больных. И это заставляет искать дополнительные средства, которые в комбинации с НПВП позволили бы добиться более высокого уровня анальгезии [21].

Важным компонентом комплексного обезболивания являются миорелаксанты. Сами по себе эти препараты, как показано в ряде клинических исследований, малоэф-

фективны. Однако совместное применение с НПВП может существенно повышать их лечебный потенциал [20, 46]. Одним из наиболее известных в России является тизанидин (сирдалуд) — миорелаксант центрального действия, эффект которого реализуется на спинальном и супраспинальном уровне. Препарат преимущественно угнетает полисинаптические рефлексы спинного мозга, ответственные за гипертонус мышц, что вызывает снижение повышенного тонуса сгибательной и разгибательной мускулатуры и уменьшение болезненных мышечных спазмов. Помимо миорелаксирующих свойств, тизанидин обладает также центральным умеренно выраженным анальгезирующим эффектом (за счет снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге на уровне locus coeruleus) [20, 21, 46]. Кроме того, тизанидин оказывает гастропротективное действие, связанное с его адренергической активностью и спазмолитическим эффектом. Тизанидин уменьшает базальную и индуцированную секрецию кислоты в желудке, устраняет дисбаланс гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и желудочном секрете. Гастропротективное действие тизанидина имеет особенно важное значение для пациентов с хроническим болевым синдромом, которые длительно принимают НПВП, что часто приводит к развитию эрозивного гастрита и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При пероральном приеме препарат быстро и практически полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Период полувыведения — 3–5 ч. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата. С белками плазмы крови тизанидин связывается не более чем на 30%. Экскреция препарата и его метаболитов осуществляется с мочой [13, 47]. Препарат принимают внутрь, начальная доза — 2 мг 1 раз в сутки, для достижения максимального эффекта возможно ее увеличение до 2–4 мг 3 раза в сутки. Эффект тизанидина является дозозависимым и нарастает постепенно, достигая максимума уже в первые 3 дня терапии. При острой боли препарат назначают на 5–7 дней, а при хронической боли, сопровождающейся спазмом, длительность терапии определяется индивидуально. После длительного применения необходимо отменять препарат постепенно, так как резкая отмена может вызвать мышечную слабость [13, 48].

Проведен ряд исследований, предусматривающих изучение эффективности и переносимости тизанидина. В течение 14 дней проводилось сравнительное контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата в суточной дозе 4 мг в сочетании с НПВП и монотерапии НПВП у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и ОА крупных суставов. Результаты исследования показали, что эффективность лечения была выше у получавших комбинацию препаратов: у больных АС — на 26,5%, а у больных ОА — на 11,2% [49]. Эффективность тизанидина подтверждена в многоцентровом исследовании, включавшем 2251 пациента с острой болью, вызванной мышечным спазмом в пояснице, шее или плече [50]. 88% пациентов оценили результат лечения как хороший или очень хороший. Хорошую и очень хорошую переносимость препарата отметили 90% пациентов. Эти результаты позволили авторам рекомендовать тизанидин как препарат выбора среди миорелаксантов для лечения боли, связанной с мышечным спазмом.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования показывают, что применение тизанидина потенцирует эффект НПВП [20, 21, 46]. Британские ученые Н. Berry и D. Hutchinson [51, 52] провели два многоцентровых исследования, в которых изучали этот вопрос. Первое из них — 7-дневное сравнение лечебного действия тизанидина в дозе 4 мг 3 раза в сутки и плацебо ($n=112$), причем больные в качестве дополнительного анальгетика могли принимать аспирин в дозе 300 мг «по требованию». Положительный эффект терапии отмечен в обеих группах, однако на фоне приема тизанидина облегчение наступало быстрее; имелось преимущество и еще по ряду параметров — уменьшение боли в покое и ночью. Во втором исследовании ($n=105$) сравнивали действие ибупрофена 1200 мг/сут в комбинации с тизанидином 12 мг/сут и монотерапии ибупрофеном 1200 мг/сут. Комбинированная терапия оказалась достоверно эффективнее. При этом осложнений со стороны ЖКТ было значительно больше в контрольной группе: 20 и 6% соответственно ($p=0,02$), хотя число больных, у которых возникли побочные эффекты со стороны ЦНС, было достоверно выше в группе комбинированной терапии ($p=0,025$) [51–53].

Среди побочных эффектов тизанидина отмечается повышенная сонливость. Поэтому пациентам, у которых наблюда-

ется сонливость при приеме тизанидина, следует избегать всех видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты реакции. В то же время у многих пациентов, особенно с хроническим болевым синдромом, нарушен сон. Указанный побочный эффект тизанидина можно использовать в терапевтических целях, назначив препарат на ночь для улучшения сна. Учитывая, что эффект тизанидина является кратковременным, некоторые врачи, чтобы сохранить социальную активность пациента, назначают препарат только на ночь, либо распределяют основную суточную дозу препарата на вторую половину дня и на ночь [54].

Таким образом, боль — основное клиническое проявление ОП и его осложнений, а купирование или уменьшение выраженности болевого синдрома, расширение двигательной активности, улучшение качества жизни — важнейшие задачи лечения. Современный подход к терапии боли предполагает выбор лекарственных препаратов на основе знаний механизмов боли, что позволяет более дифференцированно и целенаправленно влиять на болевой синдром и уменьшать риск развития нежелательных явлений. Совместное использование эффективного и безопасного нимесулида и тизанидина способствует достижению оптимального обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roder F, Schwab M, Aleker T, et al. Proximal femur fracture in older patients rehabilitation and clinical outcomes. *Age Ageing*. 2003;32(1):8–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/32.1.74>.
2. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G. Vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis Int*. 2005;16:568–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1735-x>. Epub 2004 Oct 27.
3. Бахтиярова СА. Проспективное исследование качества жизни и социально-экономических последствий осложненного остеопороза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 22 с. [Bakhtiyarova SA. *Prospektivnoe issledovanie kachestva zhizni i sotsial'no-ekonomicheskikh posledstviy oslozhnenno-go osteoporoza*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Prospektivny research of quality of life and social and economic consequences of the complicated osteoporosis. Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2009. 22 p.]
4. Чурюканов МВ. Мультидисциплинарные программы лечения хронической боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):84–7. [Churyukanov MV. Multidisciplinary treatment programs for chronic back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):84–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2461>.
5. Fiereris J, Broos PL. Quality of life after hip fracture surgery in the elderly. *Acta Chir Belg*. 2006;106(4):393–6.
6. Олюнин ЮА. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2013;(6):304–9. [Olyunin YuA. Chronic rheumatic pain. Features of development and principles of treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;(6):304–9. (In Russ.)]
7. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57(1):1–164. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00048-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00048-3).
8. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2002;59 (5Suppl 2):2–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.5_suppl_2.S2.
9. Bonica JJ, editor. The Management of Pain. 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990.
10. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs*. 1992;44(Suppl 5):42–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199200445-00007>.
11. Cousins M, Power I. In: Textbook of Pain. 4th ed. Wall PD, Melzack R, editors. 1999. P. 447–91.
12. Bowler DB. In: Acute Pain Management. Cousins MJ, Phillips GD, editors. 1986. P. 187–23.
13. Имамединова ГР, Чичасова ГР, Иголкина ЕВ. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития. Современная ревматология. 2013;(1):59–65. [Imametdinova GR, Chichasova GR, Igolkina EV. Approaches to treating pain in terms of the mechanisms of its development. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2013;(1):59–65. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2370>.
14. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли (руководство для врачей). Москва: Медицина; 2003. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli (rukovodstvo dlya vrachei)* [The general pathology of pain (the management for doctors)]. Moscow: Meditsina; 2003. 144 p.]
15. Алексеев ВВ. Диагностика и лечение болей в спине. Consilium medicum. 2002;4(2):96–102. [Alekseev VV. Diagnostics and treatment of pains in a back. *Consilium medicum*. 2002;4(2):96–102. (In Russ.)]
16. Чичасова НВ. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium medicum*. 2009;11(2):50–5. [Chichasova NV. New approaches to knocking over of a sharp pain syndrome in rheumatology and neurology. *Consilium medicum*. 2009;11(2):50–5. (In Russ.)]
17. Егорова ОН, Белов БС, Балабанова РМ и др. Мелоксикам: перспективы применения при узловатой эритеме. Современная ревматология. 2010;(1):41–4. [Egorova ON, Belov BS, Balabanova RM, et al. Meloxicam: use prospects in erythema nodosum. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2010;(1):41–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-586>.
18. Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литтерра; 2003. 800 с. [Nasonova VA, Nasonov EL. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litterra; 2003. 800 p.]
19. Ушкालова ЕА. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность. Фарматека. 2004;(7):26–33. [Ushkalova EA. Nonsteroid anti-inflammatory medicines — a new view on efficiency and safety. *Farmateka*. 2004;(7):26–33. (In Russ.)]
20. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. Современная ревматология. 2013;(3):53–7. [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*.

- 2013;(3):53–7. (In Russ.)).
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-273>.
21. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 67 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 67 p.]
22. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387–437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.56.3.3>.
23. Warner TD, Mitchel JA. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors and new lessons from clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.03-0645rev>.
24. Fitzgerald G, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;(345):433–42.
25. Насонов ЕЛ. Ингибиторы циклооксигеназы 2: современная концепция. Терапевтический архив. 1999;71(11):54–7. [Nasonov EL. Inhibitors of a tsiklooksigenaza 2: modern concept. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1999;71(11):54–7. (In Russ.)]
26. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):4–13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1%3C4::AID-ANR2%3E3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1%3C4::AID-ANR2%3E3.0.CO;2-V).
27. Насонова ВА. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. Русский медицинский журнал. 2000;8(17):714–7. [Nasonova VA. Clinical assessment of nonsteroid anti-inflammatory preparations at the end of the XX century. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;8(17):714–7. (In Russ.)]
28. Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Препарат Найз (Нимесулид) в лечении заболеваний суставов. Научно-практическая ревматология. 2004;(3):34–6. [Chichasova NV, Imametdinova GR. Nise (Nimesulide) in treatment of joint diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(3):34–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1476>.
29. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J Pharmac Pharmacol*. 2000;52(5):467–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1211/0022357001774255>.
30. Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and application. *Drugs of Today*. 2001;37(Suppl B):3–7.
31. Garcia-Nieto B, Perez C, Chica A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(Suppl):14–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.suppl_1.14.
32. Benett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother*. 2000;1(2):277–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.1.2.277>.
33. Famey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res*. 1997;46(11):437–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s000110050221>.
34. Altman R, Luciani HL, Muntaner J, et al. Efficacy of assessment of meloxicam. A preferential (COX)-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation, the NUT-2 pilot study. *Circulation*. 2002;106(2):191–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000021599.56755.A1>.
35. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
36. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Cur Med Res Opin*. 2006;22(6):1161–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X104849>.
37. Pochohradsky MG, Mele G, Beretta A, Montagnani G. Postmarketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(3):197–204.
38. Mele G, Memeo A, Mellesi L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch Med Int*. 1992;44:213–21.
39. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(1):300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-012-0300-4>.
40. Simon DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387–437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.56.3.3>.
41. Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, et al. A randomized, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD/3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):449–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.023572>. Epub 2004 Sep 2.
42. McEvoy GK, editor. AHFS Drug information 2007. Tolmetin. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007. P. 2118–22.
43. Tubaro E, Belong L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol*. 2000;387(2):233–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00791-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00791-8).
44. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;(2):83–9. [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacyl. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):83–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>.
45. Jajie Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):809–18.
46. Бадюкин ВВ. Место миорелаксантов при серонегативных спондилоартритах. Русский медицинский журнал. 2012;20(23):1172–6. [Badokin VV. Mesto miorelaksantov pri seronegativnykh spondiloartritakh. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(23):1172–6. (In Russ.)]
47. Ушкалова ЕА. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике. *Consilium medicum*. 2005;7(8):681–3. [Ushkalova EA. Miorelaksant of the central action tizanidine in clinical practice. *Consilium medicum*. 2005;7(8):681–3. (In Russ.)]
48. Парфенов ВА, Яхно НН. Неврология в общемедицинской практике. Москва: Русский врач; 2001. 142 с. [Parfenov VA, Yakhno NN. *Nevrologiya v obshchemeditsinskoi praktike* [Neurology in all-medical practice]. Moscow: Russkii vrach; 2001. 142 p.]
49. Кудрявцева ИВ, Чижов НН, Сентякова ТН и др. Новые лекарственные препараты в ревматологии. Доступ по ссылке: <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/newdrugs.htm> [Kudryavtseva IV, Chizhov NN, Sentyakova TN, et al. *Novye lekarstvennye preparaty v revmatologii* [New medicines in rheumatology]. Available from: <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/newdrugs.htm>
50. Hutchinson DR, Daniels FA. A multinational study in general practice to evaluate the effectiveness and tolerability of tizanidine in the treatment of painful muscle spasms. *Br J Clin Res*. 1990;(1):39–48.
51. Berry H, Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988;16(2):83–91.
52. Berry H, Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res*. 1988;16(2):75–82.
53. Каратеев АЕ. Комплексное обезболивание при ревматических заболеваниях. Фарматека. 2012;(19):10–7. [Karateev AE. Kompleksy anesthesia at rheumatic diseases. *Farmateka*. 2012;(19):10–7. (In Russ.)]
54. Данилов АВ. Применение тизанидина (Сирдалуд) в лечении боли и спазма. Русский медицинский журнал. 2012;20(31):1543–7. [Danilov AV. Application of tizanidine (Sirdalud) in pain and spasm treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(31):1543–7. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.