

Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике

Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель исследования — оценка разных схем лечения анкилозирующего спондилита (АС). Выполнен ретроспективный анализ особенностей применения местных и пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов в амбулаторной практике.

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов с АС, госпитализированных в отделение ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) в 2010–2012 гг. и получавших нимесулид в течение последнего года (не менее 3 курсов по 14 дней каждый). Средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 10,9$ года, длительность заболевания — $11,9 \pm 8,2$ года, мужчин было 83,33%.

Диагностику АС проводили на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). Выполняли общеклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, СРБ, общий белок, альбумины, мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза сыворотки крови). Активность АС определяли с помощью индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Оценивали подвижность осевого скелета, ротацию в шейном отделе позвоночника. Анализировали терапию, которую пациенты получали на момент госпитализации, и рекомендации лечащих врачей при выписке пациентов из стационара.

Проводили анкетирование врачей ($n=100$) амбулаторного звена Саратова для уточнения целей и способов назначения противовоспалительных препаратов.

Результаты. Показано, что врачи амбулаторного звена применяли комплексную трехкомпонентную терапию у 53,12% пациентов с АС, двухкомпонентную — у 45%, монокомпонентную — у 2%. У пациентов, получавших трехкомпонентную терапию (комбинация 200 мг/сут нимесулида, 4–8 мг/сут тизанидина и местная форма НПВП), при сопоставимом уменьшении боли установлена большая подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем у пациентов, у которых терапия включала только НПВП.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; хроническая воспалительная боль в спине; подвижность аксиального скелета; тизанидин; нимесулид.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ, Ребров АП. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2015;9(3):21–25.

Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings

Gaidukova I.Z., Polyanskaya O.G., Aparkina A.V., Rebrov A.P.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012*

Objective: to assess different treatment regimens for ankylosing spondylitis (AS). The specific features of using topical and oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and myorelaxants in outpatient settings were retrospectively analyzed.

Subjects and methods. The investigation enrolled 96 AS patients admitted to the Department of Rheumatology, Saratov Regional Clinical Hospital, in 2010 to 2012, who took nimesulide during the last year (at least three 14-day cycles). The patients' mean age was 42.6 ± 10.9 years; disease duration was 11.9 ± 8.2 years; 83.33% were male.

The diagnosis of AS was based on the 1984 modified New York criteria. Physical examination (clinical blood analysis, clinical urinalysis, C-reactive protein, total protein, albumins, urea, creatinine, glucose, bilirubin, serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) was made. AS activity was determined using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Axial skeleton mobility and cervical spine rotation were evaluated. Therapy received by the patients at the moment of hospitalization and the attending physicians' recommendations for discharging patients from the hospital were analyzed.

Saratov outpatient physicians were interviewed using a questionnaire to specify the aims and procedures of using anti-inflammatory drugs.

Results. The outpatient physicians ($n=100$) were shown to use three-, two-, and one-component therapy in 53.12, 45, and 2% of the AS patients, respectively. Higher lumbar spine mobility and comparably reduced pain were established in the patients receiving threecomponent

therapy (a combination of nimesulide 200 mg/day, tizanidine 4–8 mg/day, and topical NSAIDs) than those who had NSAIDs only.

Key words: ankylosing spondylitis; chronic spinal inflammatory pain; axial skeleton mobility; tizanidine; nimesulide.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidulova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV, Rebrov AP. Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):21–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-21-25>

Спондилоартрит – группа системных воспалительных заболеваний, для которых характерны частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника, наличие периферического моно- или олигоартрита, серонегативность по ревматоидному фактору, отсутствие ревматоидных узелков, семейные случаи заболевания, ассоциация с HLA-B27-антигеном, частое развитие энтезита, типичные внесуставные проявления (увейт, поражение кожи и слизистых оболочек, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) [1]. Наиболее типичным представителем данной группы заболеваний является анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) – АС [1]. Наличие боли в спине воспалительного характера является обязательным проявлением заболевания [2]. Известно, что болевой синдром в позвоночнике в большинстве случаев сопровождается мышечным спазмом, наличие которого в свою очередь является фактором, усугубляющим болевой синдром и спазм [3, 4]. Этот «порочный круг» способствует хронизации боли и ограничению функциональных способностей пациента [3, 5]. Для лечения основных проявлений АС применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5–8]. Эффективность пероральных НПВП не вызывает сомнений. Вместе с тем системные НПВП отличаются несколько меньшей эффективностью в лечении энтезита (видимо, из-за меньшей концентрации действующего вещества в аваскулярной зоне энтезисов). В то же время показана большая эффективность местных форм НПВП по сравнению с плацебо при терапии энтезита у больных остеоартрозом [9]. У больных АС эффективность местных форм НПВП специально не изучалась, хотя известно, что эти препараты продемонстрировали хорошие результаты в лечении энтезита различной локализации, а энтезит – одно из основных проявлений АС.

Недостаточно изучено и применение миорелаксантов центрального действия у больных АС. Одним из таких препаратов является тизанидин (сирдалуд) [6]. Тизанидин – имидазолиновый агонист α_2 -адренорецепторов центрального действия, который показан при состояниях, сопровождающихся мышечным спазмом (инфаркт головного мозга, повреждение позвоночника, системная склеродермия, острая боль в спине) [10–13]. Тизанидин эффективен при острой боли в спине [10, 14]. Уже в 1988 г. Н. Вергу и D.R. Hutchinson [15] установили, что при острой боли в спине применение комбинации тизанидина с ибупрофеном эффективнее, чем монотерапия ибупрофеном. В ряде работ показано, что препарат в большей степени уменьшает боль и потребность в НПВП при наличии боли в покое, чем при боли во время движения [16, 17], что, вероятно, обусловлено большей выраженностью спастического компонента ночной боли. А. Рагеек и соавт. [17] выявили, что добавление тизанидина к ацеклофенаку способствует не только уменьшению боли в спине, но и в большей степени восстановлению подвижности позвоночника, чем монотерапия ацеклофенаком.

Все приведенные выше сведения относятся к лечению пациентов с острой болью в спине. Вместе с тем нас интересовало лечение пациентов с АС с воспалительным характером боли, которая, по определению, является хронической. Данные о применении тизанидина при хронической боли в спине скудны и противоречивы. В обзоре, опубликованном А.Р. White и соавт. [18], отмечено, что имеющиеся данные не позволяют рекомендовать миорелаксанты пациентам с хронической болью в спине, так как к настоящему времени эта проблема изучалась в небольшом числе исследований, включавших неоднородные по генезу боли группы пациентов (с травмами, дегенеративно-деструктивными, воспалительными и другими заболеваниями позвоночника).

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности комплексной противовоспалительной терапии и терапии миорелаксантами у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов с диагнозом АС, госпитализированных в отделение ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) в 2010–2012 гг. и получавших нимесулид (найз) в течение последнего года (не менее 3 курсов по 14 дней каждый). Средний возраст пациентов составлял $42,6 \pm 10,9$ года, длительность заболевания – $11,9 \pm 8,2$ года, мужчин было 80 (83,33%). Диагноз АС устанавливали на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984) [2]. Пациентам проводили общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень СРБ (исследовали с помощью высокочувствительного метода); общий белок, альбумины, мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза сыворотки крови. Активность АС определяли по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [19]. Для оценки подвижности осевого скелета оценивали расстояние затылок – стена, ротацию в шейном отделе позвоночника, боковую подвижность в поясничном отделе позвоночника, подвижность в поясничном отделе позвоночника с помощью модифицированного теста Шобера [20]. Анализировали терапию, которую пациенты получали на момент госпитализации, и рекомендации лечащих врачей при выписке пациентов из стационара.

Проводили анкетирование 100 врачей амбулаторного звена Саратова для уточнения способов и целей назначения НПВП.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel, 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с применением критерия Шапиро – Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для признаков с рас-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Клиническая характеристика пациентов с АС

| Параметр | Тизанидин | | Без тизанидина (n=45) |
|--|-----------------|-----------------|-----------------------|
| | 4 мг/сут (n=20) | 8 мг/сут (n=31) | |
| Возраст, годы | 40,42±7,2 | 41,1±10,3 | 41,2±10,2 |
| Мужчины/женщины | 16/4 | 26/5 | 38/7 |
| Длительность АС, годы | 14,18±9,5 | 16,1±8,2 | 15,8±8,8 |
| Возраст начала АС, годы | 26,4±7,1 | 28±9,1 | 27,2±11,8 |
| Возраст установления диагноза АС, годы | 37,4±8,1 | 36,6±11,1 | 37,4±11,33 |
| BASDAI, мм | 23,2±21,3 | 22,2±21,1 | 28,5±25,1 |
| СРБ, мг/л | 9,1±1,2 | 8,2±4,9 | 8,8±3,3 |
| СОЭ, мм/ч | 14,3±1,9 | 13,58±2,0 | 15,8±1,9 |
| Тест Шобера, см | 2,2±1,0 | 3,9±3,3*.* | 1,3±1,1* |

Примечание. * – достоверные различия с показателями пациентов, принимавших тизанидин в дозе 4 мг/сут (p<0,05); ** – достоверные различия с показателями пациентов, принимавших тизанидин в дозе 8 мг/сут с показателями пациентов, принимавших тизанидин в дозе 4 мг/сут и не принимавших этот препарат (p<0,05).

мальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых групп, парный t-тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий Вальда – Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. При сравнении более двух независимых групп использовали методы дисперсионного анализа: параметрический дисперсионный анализ для нормально распределенных данных и ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису для данных с распределением, отличным от нормального.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. Согласно данным выписок из медицинской документации,

за год до начала исследования большинство пациентов имели высокую активность заболевания: у 85 (88,54%) пациентов BASDAI составил ≥ 4 , уровень СРБ – 12,44 [2,2; 26,2] мг/л, СОЭ – 18 [14; 24] мм/ч. На фоне лечения высокая активность заболевания (BASDAI $\geq 4,0$) сохранялась у 18 (18,6%) пациентов. Установлено, что 51 (53,1%) пациент в постоянном режиме в течение года, предшествующего госпитализации, принимал нимесулид (найз) 200 мг/сут совместно с тизанидином (сирдалуд). При этом 20 пациентов получали тизанидин в дозе 4 мг/сут, 31 – 8 мг/сут, 45 больных не принимали миорелаксанты. Пациенты, принимавшие 4 и 8 мг/сут препарата, и пациенты, не принимавшие миорелаксанты, не различались по активности и длительности заболевания (см. таблицу), получали сопоставимую терапию НПВП и сходную базисную терапию.

Основные причины для добавления местных форм НПВП к системной противовоспалительной терапии, по мнению врачей-терапевтов амбулаторного звена Саратова, представлены на рис.1. При анализе особенностей терапии НПВП установлено, что только 2% пациентов не получали местные формы этих препаратов из-за того, что врач считал их неэффективными (см. рис. 1). Спектр местных НПВП, которые врачи назначали пациентам в сочетании с нимесулидом внутрь, представлен на рис.2.

Важно отметить, что на фоне лечения у всех пациентов достигнуто одинаковое уменьшение боли и лабораторной активности заболевания. Это свидетельствует о том, что в купировании болевого синдрома миорелаксанты не имеют ведущего значения и основной эффект получен благодаря назначению противовоспалительной терапии. При этом подвижность поясничного отдела позвоночника различалась у пациентов, принимавших и не принимавших миорелаксанты. У пациентов, получавших миорелаксанты, сохранялась значимо большая подвижность в поясничном отделе позвоночника. Причем увеличение дозы миорелаксанта ассоциировалось с сохранением большей подвижности поясничного отдела позвоночника.

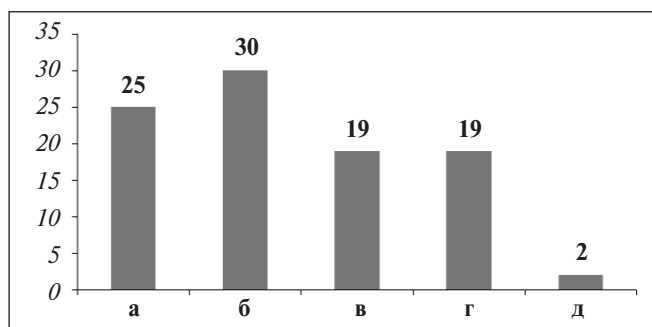


Рис. 1. Количество врачей, считающих приоритетной ту или иную причину для назначения местных форм НПВП. а – комбинированная терапия для сокращения курса лечения системными НПВП; б – комбинированная терапия для усиления эффекта системных форм НПВП; в – монотерапия при преобладании местных симптомов; г – наличие противопоказаний к назначению системных НПВП; д – неэффективность местных форм НПВП

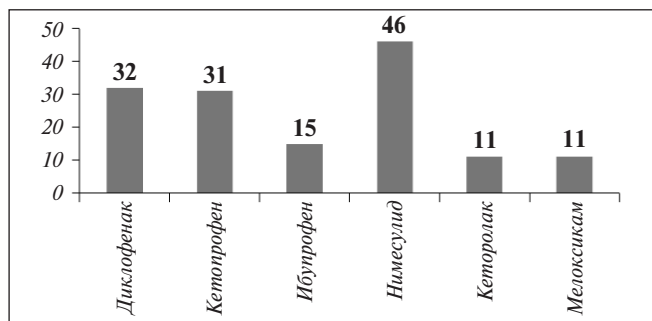


Рис. 2. Количество врачей амбулаторного звена, назначавших местные формы НПВП пациентам с болью в нижней части спины

пределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q₁; Q₃], где Me – медиана, Q₁ и Q₃ – первый и третий квартили. Для обработки данных с нор-

При исследовании общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи значимых различий между группами пациентов с АС, принимавших и не принимавших различные дозы миорелаксанта, не установлено. На фоне комплексной терапии НПВП и миорелаксантом зафиксировано 4 случая 3-кратного повышения уровня печеночных трансаминаз, не потребовавших отмены лечения.

Обсуждение. Основной целью лечения больных АС, согласно рекомендациям ASAS/EULAR (Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism), является максимально долгое сохранение удовлетворительного качества жизни путем достижения контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранения/нормализации функциональной активности и социальной адаптации [21]. Достижение этой цели имеет свои ограничения, так как пациенты с АС из-за формирования синдесмофитов и деформации позвоночника часто испытывают боль в спине не только воспалительного, но и механического и спастического характера, а, следовательно, для уменьшения боли в спине и увеличения подвижности позвоночника недостаточно только противовоспалительной терапии. Исследования показывают, что использование современных препаратов, купирующих воспаление, включая генно-инженерные биологические агенты, позволяет достигнуть ответа ASAS40 только у 40% пациентов с АС [22–25]. Таким образом, необходим комплексный подход к лечению пациентов с хронической воспалительной болью в спине.

Нами установлено, что в реальной клинической практике для лечения пациентов с АС врачи амбулаторного звена назначают не только пероральные, но и местные формы НПВП, а также миорелаксанты. Эффективность применения местных форм НПВП показана во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Несмотря на малую концентрацию действующего вещества в ткани при использовании местных форм, их эффективность несомненна и может быть объяснена как непосредственным влиянием на ноцицепторы, так и уменьшением выраженности энтезита (особенно в аваскулярной части энтезиса). Интересно, что миорелаксанты не рекомендованы для лечения боли в спине на основании сравнительного анализа уменьшения боли в спине при применении/неприменении препаратов. Вместе с тем нам представляется, что основной целью назначения миорелаксантов является их потенциальное действие на подвижность позвоночника. Одновременное воздействие на боль за счет комплексного использования местных и пероральных форм НПВП и на спазм за счет назначения миорелаксантов способствует сохранению большей подвижности позвоночника, чем монотерапия противовоспалительными препаратами. Следует отметить, что в клинических исследованиях тизанидин назначали в дозе 2–36 мг/сут; а в инструкции по применению рекомендовано применять препарат в

минимальной дозе 2–6 мг/сут, после чего следует титровать дозу с учетом эффективности и индивидуальной переносимости [13]. Но в реальной клинической практике пациенты получают стационарную дозу без дальнейшего титрования. Вместе с тем нами установлено, что у пациентов с АС совместное применение противовоспалительных препаратов и тизанидина даже в минимальных дозах позволяет достичь лучших результатов, чем монотерапия НПВП. При этом такая терапия удовлетворительно переносится пациентами.

Наиболее важным результатом работы является то, что пациенты, принимавшие тизанидин (сирдалуд) в большей (8 мг/сут) дозе, имеют большую подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем пациенты, применявшие его в дозе 4 мг/сут (при сопоставимой активности и длительности заболевания). У пациентов, принимавших тизанидин в дозе 4 мг/сут, отмечалась лучшая подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем у пациентов, вообще не принимавших миорелаксанты, хотя различия и не достигли степени статистической значимости. Ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника является одним из основных проявлений АС. Нарушение подвижности позвоночника обуславливает нарушение функции и может ухудшать качество жизни пациентов [26]. Данное ограничение может быть связано как с необратимыми изменениями в позвоночнике (анкилозирование), так и с болевым синдромом и спазмом. По-нашему мнению, уменьшение болевого и спастического компонентов может объяснять сохранение большей подвижности в поясничном отделе позвоночника у лиц, длительно получавших большие дозы тизанидина, и являться одним из факторов, способствующих более длительному сохранению функции позвоночника и удовлетворительного качества жизни, что соответствует основной цели лечения АС [21]. Интересно, что, по данным J. Gorska [5], применение тизанидина ассоциируется с уменьшением потребности пациентов с болью в спине в НПВП.

Мы отметили, что за период с 2010 по 2012 г. наметилась тенденция к уменьшению частоты назначения миорелаксантов пациентам с АС, которая нуждается в отдельном анализе [27]. Одна из возможных причин этого явления – отсутствие четких рекомендаций, касающихся использования миорелаксантов у пациентов с хроническим болевым синдромом в спине. В связи с этим представляются необходимы дальнейшие исследования данной категории пациентов и создание четких рекомендаций по применению тизанидина у пациентов с АС.

Выводы. В амбулаторной практике при лечении АС монотерапия пероральными формами НПВП применяется редко – наиболее часто наблюдается одновременное назначение пероральных и местных форм НПВП. У 53,1% больных комбинированная терапия НПВП включает назначение миорелаксантов, что позволяет не только уменьшить боль в спине, но и сохранить большую подвижность поясничного отдела позвоночника.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: GEOTAR-медиа; 2008. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 288 p.]

2. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361–8.
3. Rozenberg S. Chronic low back pain: defi-

inition and treatment. *Rev Prat.* 2008 Feb 15;58(3):265–72.

4. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 – a retro-

- spective patient record review. *J Pain Res.* 2010 Aug 4;3:131–5.
5. Gorska J. Effects of back pain treatment with tizanidine. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2005 Jun 30;7(3):306–9.
6. Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, et al. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group. *Neurology.* 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S44–51; discussion S51–2.
7. Яхно НН, Дамулин ИВ, Черненко ОА и др. Эффективность сирдалуда при лекарственной терапии боли в спине. Терапевтический архив. 1994;66(10):10–2. [Iakhno NN, Damulin IV, Chernenko OA, et al. The efficacy of sirdalud in the drug therapy of pain in the spine. *Terapevticheskii arkhiv.* 1994;66(10):10–2. (In Russ.)].
8. Дамулин ИВ. Применение сирдалуда при болевых мышечно-тонических синдромах. Терапевтический архив. 1997;69(10):68–72. [Damulin IV. The use of sirdalud in painful muscle tonic syndromes. *Terapevticheskii arkhiv.* 1997;69(10):68–72. (In Russ.)].
9. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2.
10. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):425–39. doi: 10.1185/030079908X261113.
11. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Aug;9(12):2209–15. doi: 10.1517/14656566.9.12.2209.
12. Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther.* 1998 Jul-Aug;15(4):241–51.
13. Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs.* 1997 Mar;53(3):435–52.
14. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract.* 2005 Jul;59(7):764–70.
15. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res.* 1988 Mar–Apr;16(2):83–91.
16. Berry H, Hutchinson DR. 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 Mar–Apr;16(2):75–82.
17. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009 Dec;18(12):1836–42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4. Epub 2009 May 7.
18. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
19. Garrett S1, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286–91.
20. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
21. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):442–52. Epub 2005 Aug 26.
22. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582–91.
23. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136–46.
24. Davis JC1, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1557–62. Epub 2005 Apr 20.
25. Rudwaleit M1, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):801–8. doi: 10.3899/jrheum.081048. Epub 2009 Feb 27.
26. Scholich SL, Hallner D, Wittenberg RH, et al. The relationship between pain, disability, quality of life and cognitive-behavioural factors in chronic back pain. *Disabil Rehabil.* 2012;34(23):1993–2000. Epub 2012 Mar 30.
27. Ребров АП, Гайдуква ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ. Применение тизанидина (сирдалуд) в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):337–41. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV. The use of tizanidine (sirdalud) in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;21(6):337–41. (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.