УДК 617.546+616.8-009

Лечение боли в спине: обзор рекомендаций 2018 года

Свиридова Н.К.
д.мед.н., профессор, зав. кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме
В 2018 году опубликованы работы, которые акцентируют внимание на европейские и американские рекомендации по лечению хронической боли в спине, где, при использовании опоидных анальгетиков, рекомендовано учитывать их сложность применения при мультиморбидной патологии у пациентов, поскольку нет эффективности снижения боли из-за полифармакотерпии. Особенность лечения заключаются в том, что распространенность костно-мышечной боли чаще достигает своего пика у пациентов пожилого возраста и составляет около 60%, что позволяет констатировать важное направление в терапии – мультиморбидность. Следует обязательно учитывать сопутствующую хроническую патологию потому, что у пациентов при болях в спине артериальная гипертензия встречается у 58,7%, хроническое заболевание почек встречается у 29,1% пациентов, сахарный диабет встречается у 23,1% пациентов, депрессивные расстройства встречаются у 15,3% пациентов. Сегодня доказано, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов является критическим в отношении неблагоприятных событий при наличии у пациентов с мультиморбидной патологии. В ряде клинических исследований доказано достоверное влияние толперизона гидрохлорида для снижения мышечного спазма при острой и хронической боли в спине по сравнению с тизанидином. Стратегия комбинированной терапии представляет собой сдвиг парадигмы в процессе реабилитации и может быть очень важна для устранения спастичности на ранних этапах. Чтобы расширить сферу терапевтических возможностей эффективного снижения боли, основным требованием безопасного лечения является количественная база доказательств безопасности и эффективности, которая, например, представлена сегодня в полном объеме по толперизону гидрохлориду. Новые терапевтические возможности при болях в спине включают прогрессивное дополнение конвергентной терапии, где потенциал лечебного эффекта усиливается при обязательном учете мультиморбидной патологии.

Ключевые слова: толперизона гидрохлорид, боль в пояснице, боль в спине, мультиморбидность, полифармакотерапия, лечение острой боли, лечение хронической боли.

В настоящее время миллионы людей страдают болью в спине, причем болью разного генеза и характера, что увеличивает процесс развития инвалидизации пациентов трудоспособного возраста чаще, чем любое другое заболевание [1]. Причиной развития хронического процесса более, чем у 50% пациентов является радикулярная боль, связанная с воспалением седалищного нерва [2], что сопровождается выраженными сенсорными и рефлекторными изменениями [3]. Согласно европейским рекомендациям по лечению боли в спине, чаще используют нефармакологические методы в комбинации с неопоидными анальгетиками [4, 5], а использование противосудорожных препаратов может быть оправдано тем, что они снижают нейропатическую боль [6, 7], однако развивается не только вероятность [8] злоупотребления (габапентин, прегабалин), но и носит противоречивый характер доказательная база их эффективности [9, 10, 11].

В 2018 году [12] проведен анализ баз данных MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO, Кокрановскому регистру исследований (CENTRAL) и Международной системе регистрации клинических испытаний ВОЗ (анализ данных до декабря 2017 года), где оценивали эффективность снижения боли: немедленное (≤ 2 недель после рандомизации), короткое (> 2 недель, но ≤ 3 месяцев), среднее (> 3 месяцев, но <12 месяцев) и длительное (≥ 12 месяцев) при разных типах боли (неспецифическая боль в пояснице или корешковая боль), причем корешковая боль включала ишиас и нейрогенную хромоту, вторичную боль из-за наличия спинального стеноза. Оценка противосудорожных препаратов включала препараты с аналогичными механизмами действия, например, габапентин и прегабалин [13]. Были проанализированы 9 исследований, в которых приняли участие 859 участников (средний возраст составил 50,8 года (от 38,0 до 71,1 года) в группе лечения и 51,5 года (от 24,0 до 74,0 года) в группе плацебо. В 4 исследованиях были участники с хронической болью в пояснице с

иррадиацией боли в ногу или без нее [14, 18, 19] и 5 исследований- с поясничной корешковой болью (4 исследования при ишиасе [15, 16, 18, 19] и 1 исследование при нейрогенной хромоте [17]), и только 1 исследование оценивало эффективность лечения пациентов с острыми симптомами боли (<3 месяцев) [18].

Средняя продолжительность лечения составляла 6,7 недели (от 10 до 12 недель), пациенты принимали прегабалин [12, 15, 17, 18] или габапентин [14, 19, 20, 22] и топирамат [16]. В трех исследованиях изучалась эффективность использования габапентина по сравнению с плацебо у пациентов с хронической болью в пояснице с иррадиацией боли в ногу или без нее [14, 19, 20], однако было доказано, что достоверного эффекта снижения боли не отмечалось (MD -0,0, 95% ДИ от -0,8 до 0,7 при NPRS с 0 по 10 баллов), хотя в двух исследованиях [19, 20] оценивали эффективность габапентина ниже рекомендуемой дозы 1800-3600 мг/сутки. Не было достоверного лечебного эффекта при болях в спине у пациентов и в промежуточном периоде наблюдения (MD-0,1, 95% ДИ от -1,4 до 1,2 при 0-10-точечном NPRS [23]. В другом исследовании [14] также не получили достоверного лечебного эффекта (MD -0,2, 95% CI -5,9 до 5,5 на 100-бальном индексе инвалидности). В одном исследовании оценивали эффективность в лечении топирамата против плацебо для хронической боли в пояснице [21], где был получен достоверный, но небольшой клинический эффект (MD-11.4, 95% ДИ от -16,7 до -6,1 при шкале боли в 78 баллов). При оценке эффективности противосудорожных средств при корешковой боли в пояснице, данные нескольких исследований [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22] показали, что габапентиноиды были связаны с повышенным риском развития побочных эффектов по сравнению с плацебо (коэффициент объединенного риска [RR] 1,4, 95% ДИ от 1,2 до 1,7, 6 исследований). В одном исследовании, количество участников, испытывающих неблагоприятное событие [20] обнаружили 19 побочных эффектов (сонливость или сонливость с головокружением и тошнотой)у 31 участника, которые получали габапентин при хронической боли в пояснице, против 13 побочных эффектов у 34 участников группы плацебо. В 2 исследованиях изучалось влияние топирамата и в одном из них [16] достоверно не было получено повышенного риска побочных эффектов (RR 1.2, 95% ДИ от 1,9 до 1,6). Однако в этом исследовании использовалось активное плацебо (дифенгидрамин), которое не дает достоверного эффекта лечения при боли в пояснице, но имеет аналогичный седативный профиль неблагоприятных событий для топирамата. Другие исследования [15, 18] сравнивали прегабалин 600 мг/сутки против плацебо у пациентов с корешковой болью в пояснице. Следует отметить, что среди побочных эффектов не было достоверных различий между группами (объём ОР 0,9, 95% ДИ от 0,1 до 12,2). Таким образом, в представленном обзоре 9 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований 2017 года, по изучению влияния противосудорожных препаратов на боль в пояснице и корешковую боль, получены данные, свидетельствующие о том, что габапентиноиды достоверно не уменьшали боль или не влияли на снижение инвалидности по сравнению с плацебо за короткий период наблюдения (> 2 недель, но ≤ 3 месяцев), а при хронической боли в пояснице и нейрогенной хромоте также не получили достоверной эффективности лечения.

В отличии от представленного обзора, в другом исследовании сравнивали эффективность использования противосудорожных препаратов с другими методами лечения хронической боли в пояснице и получили небольшую, и клинически незначимую разницу других методов лечения (MD 0,4 на шкала боли от 0 до 10 баллов, 95% ДИ от 0,20 до 0,64), что отличается от предыдущих доказательств до 2012 года. Сегодня эта информация особенно важна для врача, поскольку за последние 10 лет частота назначений габапентинов и прегабалинов увеличилась на 53,5% [24], что обусловлено их эффективной альтернативой при невозможности использования опиоидной терапии [25].

В 2018 году опубликованы работы, которые акцентируют внимание на европейские и американские рекомендации по лечению хронической боли в спине, где при использовании опоидных анальгетиков рекомендовано учитывать сложность их применения при мультиморбидной патологии, поскольку нет эффективности снижения боли из-за наличия полифармакотерпии. Например, в работе [26] Shmagel A. в 2018 году была проведена выборка оценки использования обезболивающих препаратов при хронической боли в спине, где показано, что 18,8% пациентов использовали опиоиды, 9,7% использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 8,5% – миорелаксанты, 6,9% – габапентины или прегабалины, 17,8% – антидепрессанты и 4,7%, – снотворные средства. Опиоиды использовались длительное время в 76,9% случаев (медиана=2 года) и часто сочетались с дополнительным назначением антидепрессантов, бензодиазепинов или снотворных препаратов. Основные рекомендации по использованию адъювантных лекарственных средств включают лечение и побочных эффектов (например, дополнительный прием противорвотных или слабительных), для усиления снижения боли (например, дополнительный прием кортикостероидов при компрессии спинномозгового нерва) и для лечения сопутствующих психологических заболеваний (например, дополнительный прием психотропных препаратов). Доказательная база назначения опиоидных препаратов, которые часто используются в лечении хронической боли (согласно трехступенчатой обезболивающей терапии ВОЗ, которая была разработана в середине 1980-х годов в качестве схемы для пациентов с онкологической болью) [26], делает акцент на том, что длительный их прием не дает своей

эффективности, если у пациента, кроме боли в спине, есть еще несколько хронических заболеваний.

Особенность лечения острой или хронической боли заключаются в том, что распространенность костно-мышечной боли чаще достигает своего пика у пациентов пожилого возраста и составляет около 60%, что позволяет констатировать важное направление в терапии – мультиморбидность (наличие двух или более хронических заболеваний) и использовать полифармакотерапию [65]. Согласно рекомендациям O'Halloran et al. [66], основанным на Международной классификации (ICPC-2), при характеристике групп препаратов с анальгетическим эффектом используют три термина: (1) анальгетики-препараты для снятия боли на основе обезболивающей терапии ВОЗ (неопиоиды, слабые и сильные опиоиды; парацетамол (ацетаминофен) как неопиоид; (2) коанальгетики – препараты, которые рекомендованы в лечении хронической боли (например, прегабалин для лечения нейропатической боли); (3) другое лекарственное средство, которое одновременно может использоваться с любыми другими препаратами, рекомендованными в контексте мультиморбидности.

При выборе тактики лечения следует обязательно учитывать сопутствующую хроническую патологию потому, что доказано, что у пациентов использование НПВП может иметь риск осложнений: они могут влиять на контроль и цифры артериального давления, усугублять почечную недостаточность или вызывать желудочно-кишечные кровотечения. Например, на разных стадиях хронического заболевания почек некоторые опиоиды следует использовать с осторожностью (риск накопления), поэтому рекомендовано уменьшение количества и частоты используемых дозировок [68]. Доказан потенциальный риск взаимодействия метамизола или парацетамола, который недостаточно изучен в исследованиях влияния на артериальную гипертензию [69, 70], однако есть и такие данные, которые показывают, что парацетамол может уменьшить эффект антигипертензивных препаратов [71]. Введение высоких доз кортикостероидов при болях в спине может провоцировать нейропсихические реакции [72], что может привести к взаимодействию с существующей проблемой (например, возникновение психоза, вызванного стероидами).

Также, при выборе тактики лечения, следует учитывать риск взаимодействия препаратов и развитие побочных эффектов, которые могут увеличиваться с каждым дополнительным заболеванием и каждым дополнительным назначенным лекарственных препаратов (полифармакотерапия) [73]. Например, депрессия, при развитии хронической боли в спине, является наиболее распространенным сопутствующим состоянием у пациентов с мультиморбидной патологией [74], а использование при этом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может влиять на эффективность в различной степени опиоидов или пероральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий составляет 16,2%) [75]. Таким образом, представленные данные показывают, что наиболее актуальным остается вопрос использования анальгетиков или препаратов, связанных с обезболиванием, которые могут назначаться в сочетании с большим количеством других лекарственных средств и сопровождается выраженным потенциалом снижения риска осложнений для пациентов с хронической болью и наличием мультиморбидной патологии. Недавно была представлена новая информация относительно фундаментального лечения боли в спине, где смещение акцента было в сторону снижения спастичности, а полученные данные были оценены по показателям доклинической платформы безопасности и эффективности на основе терапевтического вмешательства на ранних этапах [47, 58]. Были также исследованы ткани спинного мозга для оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров для агентов, которые влияют на возбудимость нейронных путей, контролирующих двигательную функцию нижних конечностей, особенно при развитии спастичности. Эти данные свидетельствуют о том, что 1 месяц лечения, начатого на 1-й неделе после развития спастичности, блокировал развитие поздней спастичности, значительно уменьшил тревожное поведение и не влиял на когнитивные показатели.

В дополнение к развитию боли и двигательным нарушениям, присоединяются изменения, вызванные прогрессирующей потерей нервной ткани и развитию необратимых состояний (инвалидности) за счет прогрессирующего хронического воспаления [12, 48]. Сопутствующие воспалительные реакции (включая секрецию цитокинов) могут значительно увеличить потерю нейронов и привести к инвалидности, поэтому хроническое состояние прогрессирующего воспаления, например при болях в спине, может потенциально вызвать постоянно прогрессирующую функциональную деградацию. Сегодня доказано, что двигательные нарушения, которые развиваются при инсульте, спинальной или черепно-мозговой травме, различных демиелинизирующих заболеваниях ухудшают синаптическую пластичность при восстановлении очага повреждения головного мозга, что и послужило развитием еще одной стратегии лечения боли в спине в 2018 году [12]. Нейротрофический фактор мозга относится к веществам, стимулирующим и поддерживающим развитие нейронов, которые влияют на синаптическую пластичность мозга и являются маркером общего полиморфизма здоровой популяции. Доказано, что нейротрофин влияет на возможные синаптические изменения в моторной зоне коры и проявляет свою активность в гиппокампе, коре, переднем мозге – областях, отвечающих за обу-

чение и память (эпизодическая и долгосрочная память). Поэтому моторные зоны коры больших полушарий обеспечивают не только подготовку и реализацию целенаправленных произвольных движений, которые, в отличие от рефлекторных движений, реализуются через спинальные или стволовые механизмы, но и отличаются целенаправленностью, гибкостью, способностью совершенствоваться при повторении и требуют планирования и интеграции сенсорной афферентации различной модальности. Благодаря исследованиям с использованием новых методов неинвазивной транскраниальной магнитной стимуляции и транскраниальной стимуляции постоянного тока, которые оценивают возбудимость и пластичность нейронных цепей в моторной коре головного мозга, у пациентов в состоянии покоя были протестированы ответные реакции влияния нейротрофического фактора мозга на восприимчивость синапсов, связанных с патофизиологией нарушений движения (дистонии, парезы при инсультах). Было доказано, что полиморфизм может быть одним из факторов, влияющих на естественную реакцию мозга при развитии травмы или ишемии, а восстановление двигательных возможностей у таких пациентов повышает активность в областях, отвечающих за обучение и память [58].

Клинически, спастичность определяется как увеличенное, зависящее только от скорости, удлинение сопротивления скелетных мышц к пассивному движению. Это вторичное неврологическое состояние, вызванное гиперрефлексией при заболеваниях нервной системы, например травмой спинного мозга, инсультом, рассеянным склерозом, церебральным параличом, амиотрофическим боковым склерозом или несколькими другими нарушениями. Спастичность часто является одним из наиболее частых компонентов повреждения верхних моторных нейронов [49,58], а его отличительной особенностью является изменение тонуса и спазма скелетных мышц. Симптомы спастичности включают повышенный мышечный тонус (гипертоничность), мышечные спазмы, увеличенные глубоких сухожильных рефлексов, клонусы. Степень спастичности варьируется от мягкой мышечной жесткости до болезненных, тяжелых неконтролируемых мышечных спазмов. В дополнение к симптомам спастичности, мышцы, затронутые таким образом, имеют много других потенциальных особенностей деятельности, включая мышечную слабость, снижение контроля движения и снижение выносливости. Спастичность уменьшает координацию движения и походки, это создает значительные ограничения для восстановления моторного аппарата после развившегося заболевания. Поскольку спастичность является многомерным и динамическим синдромом [50, 58], существует множество возможных механизмов развития спастичности. Исследования на животных и людях предполагают, что изменения биохимических и морфологических свойств спинальных мотонейронов после развития патологии приводят к клеточной и биохимической дисфункции в качестве основы для развития спастичности.

Процессы, которые способствуют спастичности:

1) пред- и постсинаптические изменения [51], изменения в зависящих от скорости процессах, которые регулируют сенсорную передачу мотонейронам [47], увеличение возбудимости постсинаптического рецептора [52],

2) изменения в нейронной сети (уменьшение депрессии постактивации Н-рефлекса) [53], усиленные синаптического входа [52, 55],

3) изменения моторных нейронов (изменение внутренних свойств мотонейронов спинного мозга) [52, 55], и изменения щелевых соединений между мотонейронами [55], повышенная возбудимость мотонейронов [56], повышенная возбудимость мотонейронов из-за уменьшения числа дендритных ветвей при демиелинизации [47, 49],

4) изменение спинальной нейротрансмиссии (увеличение возбудителя и снижение тормозной спинальной нейротрансмиссии) [57].

Все авторы этих теорий рассматривают спастичность как продукт неселективных, неадаптивных изменений в моторных и сенсорных проекционных системах и как часть только медикаментозного восстановления функции, поскольку поражение связано с повреждением ЦНС и нарушением регуляции сенсорной передачи от периферических нервов. Поэтому спастичность является одной из наиболее значимых проблем, связанных с лечением и реабилитацией, учитывая изменения нескольких физиологических параметров моделей поражения мотонейрона и связанных с ним механизмов постсинаптического ингибирования.

Стратегии лечения спастичности [58] *включают в себя множество схем лечения:*

1) пероральные препараты: баклофен, тизанидин, диазепам и дантролен натрия (отдельно или в комбинации);

2) внутримышечное или паравертебральное использование лекарственных средств

3) ортопедическая хирургия: перенос сухожилий, удлинение сухожилия, остеотомия и костные слияния;

4) нейрохирургия: чрескожная и открытая селективная дорзальная ризотомия, миелотомия;

5) инъекционная терапия: блоки нейролитического нерва с использованием инъекций прокаина, лидокаина и ботулинического токсина

6) реабилитационная терапия: литье, шинирование, позиционирование, электростимуляция и вращательные движения.

В медицинской практике толперизона гидрохлорид признан эффективным для лечения скелетно-мышечных расстройств [59] таких, как боль в спине, синдром цервикобрахиальной и миофасциальной боли, послеоперационная спастичность, рассеянный склероз, вертеброгенные болевые синдромы, нейропатический синдром,

болезненный рефлекторный мышечный спазм, мышечные и сосудистые жалобы, сопровождающие постменопаузу у женщин. Толперизона гидрохлорид также используется в качестве адъюванта для комплексной терапии в дозах от 300 до 450 мг в день для лечения заболеваний, сопровождающихся мышечным гипертонусом, мышечной спастичностью и контрактурой [59, 60].

Толперизон является миорелаксантом центрального действия, у которого наиболее характерным является эффект выраженного ингибирования моно- и полисинаптических спинальных рефлексов, а Ono et al. [63] сообщили, что ускоренный эффект «стабилизации мембраны» при развитии патологического процесса может лежать в основе фармакологического действия препарата, что показывает высокую эффективность при лечении спастического гипертонуса после инсульта [27, 28, 29, 59] при дозе 450 мг в сутки ежедневно. При использовании в качестве профилактического средства, толперизон уменьшает изометрическую силу послеоперационной мышечной болезненности [62]. В рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при лечении болезненного рефлекторного мышечного спазма, связанного с заболеваниями позвоночника или суставов, обследовались 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет, которые были рандомизированы для приема либо 300 мг толперизона гидрохлорида, либо плацебо в течение 21 дня. Было доказано, что толперизон значительно лучше лечения плацебо (p= 0,03) [60] и, как активный сенсибилизатор скелетных мышц с доказанной эффективностью, рекомендован для лечения пациентов с болью в пояснице, связанной с мышечным спазмом.

Толперизона гидрохлорид действует путем ингибирования патологической моно- и полисинаптической рефлекторной активности в ретикулярной и спинальной части нервной системы. Он способствуют расслаблению мышц без сопутствующего эффекта седации или отмены [61, 62]. Использование миорелаксантов центрального действия с длительной продолжительностью действия имеет риск развития нервно-мышечной блокады, поэтому предпочтение в лечении сегодня отдают миорелаксантам с короткой и промежуточной продолжительностью действия, такие как толперизона гидрохлорид [59, 64].

В ряде клинических исследований было доказано влияние толперизона для снятия мышечного спазма и связанных с этим заболеваний позвоночника или суставов проксимальных отделов [27, 28, 29, 30]. Учитывая достоверную и более выраженную эффективность толперизона при хронической боли в спине по сравнению с тизанидином, толперизон чаще используют при мультиморбидной патологии, как релаксант скелетных мышц, особенно при в лечении острых болей в пояснице с выраженным спазмом спинальных мышц. Например, в исследовании [59] оценивали 250 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, со спазмом спинальных мышц при острой или рецидивирующей боли в пояснице, от умеренной до тяжелой степени. Пациенты, имеющие спондилит, перелом, онкологическое заболевание, тяжелый артрит и остеопороз; мышечные заболевания, такие как миозит, полиомиозит, мышечная дистрофия и миотония; и другие тяжелые заболевания, влияющие на неврологическую или сердечно-сосудистую системы, печень и почки, не были включены в исследование. Рекомендованная схема лечения включала использования только толперизон по 150 мг 3 раза в день, либо тизанидин по 8 мг 2 раза в день до тех пор, пока пациент не получал снижение мышечного спазма и снижение боли, но длительность лечения была не более 7 дней. Сопутствующее лечение в форме диклофенака натрия использовалось только при недостаточной эффективности у пациентов, но никакие другие лекарственные препараты не допускались. Оценка мышечного спазма проводилась на 1-й день, 3-й день и 7-й день. Оба препарата продемонстрировали положительное влияние на динамику боли, но миорелаксантный эффект толперизона при оценке изменения показателей теста Лессега достоверно был выше, чем у тизанидина (36,74%и 26,43% на 3-й день (p=0,017), соответственно), что сохраняло статистически значимый эффект и достоверную разницу и на 7-й день (p= 0,001) в группе толперизона (67,24%). При оценке боли в состоянии покоя по шкале ВАШ были получены эффекты в обоих группах на спонтанную боль. Следует отметить, что средний (± SD) показатель ВАШ уменьшился с 6,46 (± 1,59) при исходной оценке до 2,19 (± 1,32) в конце лечения у пациентов, получавших толперизон, что было достоверно значимым на 3-й день (p=0,018) и на 7-й день (p=0,0001). Тот же эффект топеризона наблюдался и при оценке снижения боли при передвижении: средняя (± SD) боль по показателю движения улучшилась с 7,72 (± 1,40) в начале исследования до 2,99 (± 1,43) на 7-й день в группе толперизона, а в группе тизанидина от 7,73 (± 1,49) в начале исследования до 3,94 (± 1,46). Улучшение эффективности снижения боли в покое было больше в группе у толперизона на 3-й день (p=0,003) и 7-й день (p=0,0001), что было статистически значимым. Наиболее значимым оказался тот факт, что при выраженной боли 39 пациентов в группе тизанидина дополнительно принимали диклофенак натрия, тогда как в группе толперизона это были только 16 пациентов. При анализе оценки эффективности лечения, врачи у пациентов в группе толперизона отметили хорошую и отличную эффективность у 90,25%, тогда как в группе тизанидина отличная эффективность была отмечена только у 73,33% пациентов. Оценка неблагоприятных событий, возникших во время исследования, показала хорошую переносимость в группах, однако, в соответствии с общей оценкой пациентами, толперизон показал хорошую и превосходную эффективность у 89,9% пациентов, а тизанидин показал хорошую и превосходную эффективность лишь у

52,5% пациентов. Только 7 пациентов из 125 имели неблагоприятные события (были зарегистрированы на 3-й день и не были уже отмечены на 7-й день) легкой интенсивности, разрешались без какого-либо вмешательства (тошнота, головокружение, боль в животе, зуд) в группе толперизона по сравнению с 14 пациентами из 125 в группе тизанидина (были зарегистрированы на 3-й день и не были уже отмечены на 7-й день) [59].

В работе Кукушкина М.Л. (2013) были проанализированы механизмы возбуждения ноцицепторов, где важная роль отводится семейству TRP-каналов, а в реализации механочувствительности – семейству белков BNaC1, BNaC2 и DRASIC, представляющих собой разновидность натриевых каналов, которые привлекательны как мишени для новых анальгетиков [33]. Однако, уже более 50 лет при болях в спине для блокады натриевых каналов применяется толперизона гидрохлорид – миорелаксант, близкий к местному анестетику, особенно лидокаину, поскольку является амфотерной молекулой, которая состоит из гидрофильной и липофильной части и обладает высоким сродством к натриевым ионным каналам возбудимых клеточных мембран. Толперизона гидрохлорид подавляет моносинаптическую передачу в спинном мозге, что связано не только с ингибированием генерации потенциалов действия посредством прямого торможения потенциалзависимых натриевых каналов (лидокаиноподобный эффект), но и со снижением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон. Сравнительное изучение влияния толперизона гидрохлорида и лидокаина на 7 типов потенциалзависимых натриевых каналов показало, что толперизона гидрохлорид, как и лидокаин, блокирует активность натриевых каналов, однако степень блокирования у него выражена в меньше. Значительные различия между 2 препаратами в восстановлении активности натриевых каналов продемонстрированы для 3 типов натриевых каналов – Nav1.3, Nav1.5 и Nav1.7, – не имеющих отношения к проведению болевой импульсации, в то время, как продолжительность инактивации для каналов типа Nav1.8, причастных к ноцицептивной импульсации, у лидокаина и толперизона гидрохлорида была схожей [34]. Данный факт наглядно демонстрирует наличие у толперизона гидрохлорида не только миорелаксирующих, но и противоболевых свойств.

Помимо действия на мышечный тонус, толперизона гидрохлорид может усиливать периферическое кровообращение, где, например, сосудорасширяющее действие препарата продемонстрировано в экспериментальных моделях [34, 35]. По данным Кукушкина М.Л., данный эффект связывают с блокадой альфа-адренорецепторов, слабым спазмолитическим и антиадренергическим действием толперизона [36]. Позитивное влияние толперизона гидрохлорида на периферическую гемодинамику отмечено у пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей различной степени тяжести [34, 37, 38], у которых зарегистрировано уменьшение парестезий, боли в стопах и мышцах голени, увеличение скорости кровотока на тыльной артерии стопы.

Важное преимущество толперизона гидрохлорида перед другими миорелаксантами – отсутствие седативного эффекта и выраженной мышечной слабости, о чем свидетельствуют данные двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования с участием 72 здоровых добровольцев (36 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст – 21,7 года) [39]. Исследование продолжалось 8 дней. Добровольцы получали 150 или 450 мг/сутки толперизона гидрохлорида в 3 приема либо плацебо. Нейропсихологическое исследование включало изучение скорости простой реакции, психомоторной координации (движения глаз, кисти и стопы), цветных шкал Велзела. Доказано отсутствие значимых различий в седативном эффекте и скорости реакции между группами. Безопасность более длительного использования (от 3 до 8 недель) толперизона гидрохлорида доказана в клинических исследованиях [40, 41], а результаты ретроспективного анализа M. Feher и соавт. [42] свидетельствуют, что толперизона гидрохлорид можно безопасно принимать в течении несколько лет и за время терапии не отмечено клинически значимых побочных эффектов.

Учитывая, что боль в спине сопровождается болезненным мышечным спазмом [46], то эффективность и переносимость повторных пероральных доз толперизона гидрохлорида оценивали в перспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с болезненным рефлекторным мышечным спазмом, связанным с заболеваниями позвоночника или проксимальных суставов). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1 группа принимала 300 мг/сутки толперизона гидрохлорид в течение 21 дня; 2 группа принимала плацебо в течение 21 дня; Достоверно доказано, что толперизон гидрохлорид оказался эффективнее: показатель изменения порога болевого синдрома при увеличении первичной мишени достоверно увеличился во время терапии толперизона гидрохлорида ($P = 0,03$) по сравнению с результатами, полученными при лечении плацебо. Лучшие результаты наблюдались у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет с длительностью заболевания до 1 года и с сопутствующей физической терапией [46]. Следует отметить, что оценка данных неблагоприятных событий, биохимических и гематологических показателей не выявила различий между толперизоном гидрохлорида и плацебо. Был сделан вывод, что толперизона гидрохлорид представляет собой эффективное и безопасное лечение болезненного рефлекторного мышечного спазма без типичных побочных эффектов миорелаксантов [46].

За последние десятилетия все более актуальными при лечении боли в спине являются вопросы терапии спастичности, которая характерна не только для повреждения спинного мозга, но и церебрального паралича или постинсультного синдрома. В одной из работ оценивали эффективность и безопасность наиболее часто используемых препаратов при развитии спастичности – баклофена и толеперизона гидрохлорида в группах пациентов после спинномозговой травмы, послеоперационного периода или церебрального паралича [45].

При оценке эффективности лечения обе группы продемонстрировали значительное улучшение мышечного тонуса, мышечной силы и функциональной активности на 6-й неделе (I группа, 1,55 ± 0,053, 2,79 ± 0,032, 59,31 ± 1,32, II группа, 1,57 ± 0,053, 3,04 ± 0,032, 73 ± 1,32 соответственно). Достоверно не было существенной разницы в в группах по оценке улучшения мышечного тонуса в обеих группах через 6 недель (группа I, 1,055 ± 0,053 против группы II, 1,57 ± 0,053, p> 0,05). Группа II (при использовании толперизона гидрохлорида) показала незначительное, но достоверно большее улучшение мышечной силы через 6 недель (группа I, 2,79 ± 0,032 против группы II, 3,04 ± 0,032, p> 0,07) и более выраженное улучшение функциональных результатов (группа I, 59,31 ± 1,32 против группы II, 73 ± 1,32, p <0,05). При анализе полученных данных, общий коэффициент эффективности лечения был выше для группы, которая использовала толперизона гидрохлорид (3.6) по сравнению с группой, которая использовала баклофен (2.3). Так же выявлено, что баклофен показал достоверно больше побочных эффектов по сравнению с толперизоном гидрохлоридом (астенический компонент) [45].

Среди толперизонов на рынке Украины хорошо зарекомендовал себя миорелаксант центрального действия – Мидостад Комби (препарат холдинга STADA), в состав которого входит толперизона гидрохлорид и лидокаина гидрохлорид. Показаниями к назначению являются мышечная спастичность, включая постинсультную и спастичность, в случаях, когда инъекционная форма является методом выбора. В ряде отечественных исследований получены убедительные данные эффективности и безопасности препарата – Мидостад Комби у пациентов с постинсультным болевым синдромом [43] и у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму [44]. Препарат Мидостад комби применяется только для взрослых и вводится внутримышечно по 100 мг (из расчета на толперизон) 2 раза в день или в виде медленной инъекции по 100 мг (из расчета на толперизон) 1 раз в день. Продолжительность лечения определяет врач в зависимости от характера течения заболевания и эффективности лечения. Согласно инструкции применения, Мидостад комби не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Несмотря на центральный механизм действия, толперизон не проявляет седативного эффекта, поэтому может назначаться в комбинации с седативными, снотворными средствами и транквилизаторами. Алгоритм использования препарата Мидостад комби при болях в спине (табл. 1).

Важным моментом использования толперизона в схемах лечения острой и хронической боли является его возможность в комплексном и дли-

Таблица 1

Алгоритм использования препарата Мидостад комби при болях в спине

Режим приема	МИДОСТАД КОМБИ (толперизон)								
	Люмбаго Люмбалгия Головная боль напряжения			Люмбоишиалгия Дискогенная радикулопатия			Постинсультный спастический парапарез нижних конечностей		
	утро	обед	вечер	утро	обед	вечер	утро	обед	вечер
1–7 день в/м или per os (1-я неделя)	150 мг	150 мг	150 мг	100 мг		100 мг	100 мг	-	100 мг
8–14 день per os (2-я неделя)	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг
15–21 день per os (3-я неделя)	-	-	-	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг	150 мг

тельном лечении пациентов пожилого возраста с заболеваниями опорно-двигательного аппарата снизить дозу НПВП, не уменьшая при этом их терапевтическую эффективность. Так в ряде исследований [76, 77] была показана эффективность толперизона гидрохлорида в комплексной терапии спондилеза, спондилоартроза, артрозов, артритов, синдрома ишиаса, ревматоидного артрита. Показатели болезненности и двигательной способности в группе больных, получавших толперизона гидрохлорид наряду со стандартной терапией, статистически значимо улучшились по сравнению с группой, которая не получала препарат. Схожие результаты наблюдались у пациентов пожилого и старческого возраста при ревматоидном артрите, где анализировалась эффективность 3 методов терапии: монотерапии доналгином в высокой дозе; монотерапии доналгином в средней дозе; комбинированной терапии доналгином в средней дозе и толперизоном (100 мг/сут) при длительности лечения 21 день. Потенцирующее влияние толперизона гидрохлорида на анальгетический эффект НПВП у пациентов с болезненным мышечным спазмом продемонстрировали J. Inovay и J. Katona [21].

Таким образом, стратегия комбинированной терапии потенциально представляет собой сдвиг парадигмы в реабилитационной практике и может быть очень важна для раннего вмешательства в процессы лечения спастичности. Чтобы расширить сферу новых терапевтических возможностей, рекомендовано предложенные методы лечения оценивать как при острых, так и хронических заболеваниях. Основным требованием для безопасного применения любого нового метода лечения является количественная база доказательств безопасности и эффективности, которая, например, представлена сегодня в полном объеме по толперизона гидрохлориду, что расширяет возможности его применения при болях в спине у пациентов с мультиморбидной патологией. Фармакоэкономические параметры препарата Мидостад Комби позволяют пациентам с болью в спине не только оказывать потенцирующее влияние на анальгетический эффект НПВП, но и сохранять приверженность к лечению, что особенно важно для пациентов с мультиморбидной патологией, при которой одновременно назначается несколько групп препаратов.

Литература

1. Muller-Schwefe GH. (2011) European survey of chronic pain patients: results for Germany. Curr Med Res Opin., no 27(11), pp. 2099–106.
2. Brochet B, Michel P, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. (1998) Population-based study of pain in elderly people: a descriptive survey., Age and Ageing., no 27(3), pp. 279–84.
3. Grimby C, Fastbom J, Forsell Y, Thorslund M, Claesson CB, Winblad B. (1999) Musculoskeletal pain and analgesic therapy in a very old population. Arch Gerontol Geriatr., no 29(1), pp. 29–43.
4. van den Bussche H, Schon G, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, et al. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity–results from a claims data based observational study in Germany. (2011) BMC Geriatr., no 11(1), pp. 54.
5. Gunn JM, Ayton DR, Densley K, Pallant JF, Chondros P, Herrman HE, et al. (2012) The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol., no Epub 2010/12/25.
6. van Oostrom SH, Picavet HS, van Gelder BM, Lemmens LC, Hoeymans N, van Dijk CE, et al. (2012) Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population–data from general practices. BMC Public Health., no 12(1), pp. 715.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. (2012) Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet., no 380(9836), pp. 37–43.
8. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. (2009) Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J Pain., no 10(2), pp. 113–30.
9. Schafer I. (2012) Does multimorbidity influence the occurrence rates of chronic conditions? A claims data based comparison of expected and observed prevalence rates. PLoS One., no 7(9), pp. 453-90
10. World Health Organization. Cancer pain relief, with a guide to opioid availability. Geneva: WHO; 1996:2nd edition.
11. Smith H, Bruckenthal P. (2010) Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. Drugs Aging., no 27(5), pp. 417–33.
12. Enke O., H. A. New, C. H. New, S. Mathieson, A. J. McLachlan, et al. (2018) Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. CMAJ., noJul 3; 190(26), pp. 786–793.
13. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, et al. (2013) Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. Anesthesiology., no 119., p. 1215–21.
14. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, et al. (2016) A randomized controlled trial of gabapentin for chronic low back pain with and without a radiating component. Pain., no 157, pp. 1499–507
15. Baron R, Freynhagen R, Tolle TR, et al. (2010) A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain., no 150., pp. 420–7.
16. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al. (2005) Topiramate in chronic lumbar radicular pain. JPain., no 6., pp. 829–36.
17. Markman JD, Frazer ME, Rast SA, et al.(2015) Double-blind, randomized, controlled, crossover trial of pregabalin for neurogenic claudication. Neurology., no 84., pp. 265–72.

18. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. (2017) Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. NEnglJMed., no 376., pp. 1111–20.
19. McCleane GJ.(2000) Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: A double-blind, placebo-controlled cross-over study. PainClin., no.12., pp. 81–5.
20. McCleane GJ.(2001) Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? Arandomised, double-blind, placebocontrolledstudy. PainClin., no13., pp. 103–7
21. Inovay J., Katona J. Several years of observation with Mydeton in the treatment of lockjaw. Ther. Hung (Hung Med. J.). 1991; 39 (4): 185–187.
22. Yildirim K, Şışecıoğlu M, Karatay S, et al. (2003) The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. Pain Clin., no 15., pp. 213–8.
23. Australian Medicines Handbook. Adelaide (Australia): Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2017. Available: https://amhonline.amh.net.au/ (accessed 2017 Sept. 9)
24. Mathieson S, Valenti L, Maher CG, et al. (2018) Worsening trends in analgesics recommended for spinal pain in primary care. Eur Spine J., no 27., pp. 1136–45.
25. Goodman CW, Brett AS. (2017) Gabapentin and pregabalin for pain — Is increased prescribing a cause for concern? N Engl J Med., no 377, pp. 411–4.
26. Shmagel A, Ngo L, Ensrud K, Foley R.Prescription Medication Use Among Community-Based U.S. Adults With Chronic Low Back Pain: A Cross-Sectional Population Based Study. J Pain., no Apr 17. (18)30145-7.
27. Koval'chuk V.V, Skoromets A.A, Vasil'eva I.V. (2008) Comparative efficacy of different muscle relaxants in the rehabilitation of post-stroke patients with spasticity. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova., no 108., pp. 14–19.
28. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke., Eur J Neurol., no 12., pp. 453–461.
29. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. (2006) A randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova., no106, pp. 34–42.
30. Svensson P, Wang K, Arendt-Nielsen L. (2003) Effect of muscle relaxants on experimental jaw-muscle pain and jaw-stretch reflexes: a double-blind and placebo-controlled trial.Eur J Pain., no 7., pp. 449–456.
33. Кукушкин М.Л. (2013) Современный взгляд на механизм действия мидокалма. Жур. Лечебное дело, no 2 (30), pp. 7–13.
34. Hofer D., Lohberger B., Steinecker B. et al. (2006) A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms.Eur. J. Pharmacol., no 538 (1–3), pp. 5–14
35. Furuta Y., Yoshikawa A. (1976) Reversible adrenergic alpha-receptor blocking action of 2,48-dimethyl-3-piperidino-propiophenone (tolperisone).,Jpn. J. Pharmacol., no 26, pp. 543–550.
36. Abranyi I. (1988) Study on the effect of 150-mg Mydocalm coated tablets in peripheral vascular diseases and in myotonias of various origin., Hung Med. J., no36 (2), pp. 56–61.
37. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Евсеев Ю.Н. и др. (2000) Лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей Мидокалмом у больных пожилого и старческого возраста.,Хирургия., no 4, pp. 52–54.
38. Брискин Б.С., Сакунова Т.И., Прошин А.В. и др. (2000) Мидокалм в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы., Клин. геронтология.,no 34, pp. 34–38
39. Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. (1998) Evaluation of sedative effects of single repeated doses of 50 mg and 150 mg Tolperisone Hydrochloride. Results of prospective, randomized, double-blind, placebo-control trial., Pharmacopsychiatry., no 31(4), pp. 136–141
40. Fay V., Szakonyi T., Urban E. et al. (1998) Neck and low back pain in the post-menopause., Rehabilitation., no 8(1), pp. 26–28.
41. 27. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. (1996) Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo controlled double-blind trial., Pain., no 67, pp. 417–425
42. Feher M., Lantos A., Denes Z. et al. (2003) Опыт длительного применения препарата Мидокалм.,Провизор., no7. URL: www.provisor.com.ua/arhive/2003/N7/art_ 22.ph
43. Міщенко Т.С., Харіна К.В. (2015) Постінсультний больовий синдром.Основні аспекти діагностики та ефективність сучасних методів лікування, Міжнар.неврол.журнал,no 5(75), pp. 15–20
44. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С., Сайков Н.Н. (2015)Возможности комплексной реабилитации пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму, Міжнар.неврол. журнал, no 6(76), pp. 120–126
45. Agarwal S, Patel T, ShahN, Patel B.(2017) Comparative study of therapeutic response to baclofen and tolperisonein spasticity., Biomed Pharmacother., no Mar, 87., pp.628-635.
46. Pratzel HG1, Alken RG, Ramm S (1996) 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., no Oct;67(2-3)., pp. 417-25.
47. Bose P, Hou J, Nelson R, Nissim N, Parmer R, Keener J. et al. Effects of acute intrathecal baclofen in an animal model of TBI-induced spasticity, cognitive, and balance disabilities.J Neurotrauma.2013;30:1177–1191.
48. Ramlackhansingh A.F, Brooks D.J, Greenwood R.J, Bose S.K, Turkheimer F.E, Kinnunen K.M. et al. Inflammation after trauma: Microglial

activation and traumatic brain injury.Ann Neurol.2011;70:374–383.
49. Katz R.T, Rymer W.Z. Spastic hypertonia: Mechanisms and measurement.ArchPhys Med Rehabil.1989;70:144–155.
50. Roy R.R, Edgerton V.R. Neurobiological perspective of spasticity as occurs after a spinal cord injury.Exp Neurol.2012;235:116–122.
51. Schindler-Ivens S, Shields R.K. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury.Exp Brain Res.2000;133:233–241.
52. Little J.W, Ditunno J.F Jr, Stiens S.A, Harris R.M. Incomplete spinal cord injury: Neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia. ArchPhys Medic Rehabil.1999;80:587–599.
53. Nielsen J, Petersen N, Crone C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients.Brain.1995;118(Pt 4):995–1004.
54. Bennett D.J, Li Y, Siu M. Plateau potentials in sacrocaudalmotoneurons of chronic spinal rats, recorded in vitro.J Neurophysiol.2001;86: 1955–1971.
55. Yates C.C,Charlesworth A, Reese N.B, Ishida K, Skinner R.D, Garcia-Rill E. Modafinil normalized hyperreflexia after spinal transection in adult rats. Spinal Cord.2009;47:481–485.
56. Heckmann C.J, Gorassini M.A, Bennett D.J. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: Implications for motor output.Muscle Nerve.2005;31:135–156.
57. Shapiro S. Neurotransmission by neurons that use serotonin, noradrenaline, glutamate, glycine, and gamma-aminobutyric acid in the normal and injured spinal cord.Neurosurgery.1997;40: 168–176.
58. Kobeissy FH (2015) Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015.
59. Rao R., Panghate A., Chandanwale A. et. al (2012) Clinical Comparative Study: Efficacy and Tolerability of Tolperisone and Thiocolchicoside in Acute Low Back Pain and Spinal Muscle Spasticity. Asian Spine J, no 6(2)., pp. 115–122.
60. 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;67: 417–425.
61. Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. CNS Neurosci Ther. 2008;14:107–119
62. Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Madeleine P, Svensson P. Prophylactic tolperisone for post-exercise muscle soreness causes reduced isometric force: a double-blind randomized crossover control study. Eur J Pain. 2003;7:407–418
63. Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. J Pharmacobiodyn. 1984;7:171–176.
64. Cabitza P, Randelli P. Efficacy and safety of eperisone in patients with low back pain: a double blind randomized study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008;12:229–235
65. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol. 1998;51(5):367–75.
66. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. Fam Pract. 2004;21(4):381–6.
67. Guthrie B, McCowan C, Davey P, Simpson CR, Dreischulte T, Barnett K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. BMJ. 2011;342:d3514.
68. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, Group EGW. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139–54.
69. Gosch M. [Analgesics in geriatric patients. Adverse side effects and interactions]. Z Gerontol Geriatr. 2015;48(5):483–92; quiz 93.
70. Turtle EJ, Dear JW, Webb DJ. A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(6):1396–405.
71. Gualtierotti R, Zoppi A, Mugellini A, Derosa G, D'Angelo A, Fogari R. Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(14):1875–84.
72. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, Axelrod L. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited. Psychosomatics. 2012;53(2):103–15.
73. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC Med. 2015;13:74.
74. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. BMJ. 2012;345:e6341.
75. Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, Yu ZH, Yang W, Deng M, et al. (2015)Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. , no 13(1)., pp.42–50.
76. Galos G. Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients // Ther. Hung (Hung Med. J.) 1992; 40 (2): 69–71. 23.
77. Porkolab E. Dose reduction possibilities of non-steroidal antiphlogistics in locomotor patients by Mydocalm // Magyar. Belorv. 1992; Arch Suppl. 45 (3): 138–141.

Лікування болю в спині: огляд рекомендацій 2018 року

Свиридова Н.К.
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме
У 2018 році опубліковані роботи, які акцентують увагу на європейські та американські рекомендації з лікування хронічного болю в спині, де при використанні опоідних анальгетиків, рекомендовано враховувати їх складність застосування при мультіморбідній патології у пацієнтів, оскільки немає ефективності зниження болю через поліфармакотерпію. Особливість лікування полягає в тому, що поширеність кістково-м'язового болю частіше досягає свого піку у пацієнтів похилого віку і становить близько 60%, що дозволяє констатувати важливий напрямок в терапії – мультіморбідна патологія. Слід обов'язково враховувати супутню хронічну патологію тому, що у пацієнтів при болях в спині артеріальна гіпертензія зустрічається у 58,7%, хронічне захворювання нирок зустрічається у 29,1% пацієнтів, цукровий діабет зустрічається у 23,1% пацієнтів, депресивні розлади зустрічаються у 15 , 3% пацієнтів. Сьогодні доведено, що загальноприйняте застосування НПЗП є критичним щодо несприятливих подій з боку їх використання у пацієнтів з мультіморбідною патологією. У ряді клінічних досліджень доведено достовірний вплив толперизона для зняття м'язового спазму при гострому або хронічному болю в спині в порівнянні з тизанідином, де толперизон частіше використовують при мультіморбідній патології як релаксант скелетних м'язів. Стратегія комбінованої терапії потенційно являє собою зсув парадигми в реабілітаційній терапії і може бути дуже важлива для раннього втручання в процеси лікування спастичності. Щоб розширити сферу потенційного терапевтичного застосування, основною вимогою для безпечного лікування є кількісна база доказів безпечності та ефективності, яка, наприклад, представлена сьогодні в повному обсязі по толперизону гідрохлориду. Нові терапевтичні можливості включають прогресивне доповнення конвергентної терапії, де передбачається, що потенціал для терапевтичних цілей буде посилений з урахуванням мультіморбідної патології у пацієнта при болях в спині.

Ключові слова: толперизона гідрохлорид, біль в попереку, біль в спині, мультиморбідність, поліфармакотерапія, лікування гострого болю, лікування хронічного болю.

Back Pain Treatment: A Review of the 2018 Recommendations

Svyrydova N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary
In 2018, published works that focus on European and American recommendations for the treatment of chronic back pain, where using opioid analgesics, it is recommended to take into account their complexity in multimorbid pathology in patients, since there is no effectiveness of pain reduction due to polypharmacotherapy. The peculiarity of the treatment is that the prevalence of musculoskeletal pain more often reaches its peak in elderly patients and is about 60%, which allows to establish an important direction in therapy – taking into account multimorbid pathology. It is necessary to take into account the accompanying chronic pathology because in patients with back pain hypertension occurs in 58.7%, chronic kidney disease occurs in 29.1% of patients, diabetes mellitus occurs in 23.1% of patients, depressive disorders occur in 15,3% of patients. Today it is proved that the common use of NSAIDs is critical for adverse events on the part of their use in patients with multimorbid pathology. In a number of clinical studies, the significant effect of tolperisone has been proven to relieve muscular spasm in acute and chronic back pain compared to tizanidine, where tolperisone is more often used in multimorbid pathology as a relaxant of skeletal muscles. The combination therapy strategy potentially represents a paradigm shift in rehabilitation therapy and can be very important for early intervention in spasticity management processes. In order to expand the scope of potential therapeutic use, the basic requirement for safe treatment is the quantitative basis of evidence of safety and efficacy, which, for example, is now presented in full on tolperisone hydrochloride. The new therapeutic options include a progressive addition of convergent therapy, where it is assumed that the potential for therapeutic purposes will be strengthened in view of the multimorbid pathology in the patient with back pain.

Key words: tolperisone hydrochloride, back pain, back pain, multimorbidity, polypharmacotherapy, treatment of acute pain, treatment of chronic pain.