

УДК 611.946:616.8-009.7:615.216.5

DOI: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139427

Зайченко Г.В.¹, Плющ С.І.¹, Сініцина О.С.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Місце центральних міорелаксантів у лікуванні неспецифічного болю в спині

Резюме. У роботі розглянуто сучасні стратегії фармакологічного лікування неспецифічного болю в спині. Показано, що, незважаючи на деякі контраверсійні підходи до лікування згідно з останніми клінічними рекомендаціями, центральні міорелаксанти продовжують займати значне місце у лікуванні болю в спині. У той же самий час ненаркотичні анальгетики (парацетамол) вже не вважаються препаратами першої лінії терапії гострого болю в спині, як це було рекомендовано ще декілька років тому назад. Проведено аналіз групи міорелаксантів центральної дії. Показані значна неоднорідність групи та індивідуальні розбіжності різних препаратів. Щодо деяких препаратів групи їх виробники отримали приписи від регуляторних органів внаслідок несприятливого співвідношення «користь — ризик». Більш детально розглянутий один з препаратів групи центральних міорелаксантів — циклобензаприн, що є новим на фармацевтичному ринку України. Наголошується, що однією з вагомих переваг є лікарська форма цього препарату з повільним вивільненням діючої речовини. Це дозволяє використовувати циклобензаприн один раз на добу та сприяє покращенню профілю безпеки препарату та комплаєнтності пацієнтів.

Ключові слова: неспецифічний біль у спині; міорелаксанти центральної дії; циклобензаприн

Біль у поперековому відділі хребта є однією з найпоширеніших причин для відвідування лікаря. За статистикою, більшість американців будь-коли зазнавали біль у попереку, і приблизно одна чверть із дорослих осіб повідомляла про те, що вони зазнавали біль у спині упродовж як мінімум одного дня протягом останніх 3 місяців [6]. Звичайно, що, крім суто медичної проблеми, це пов'язано також із значними економічними витратами, у тому числі з медичним обслуговуванням та непрямими витратами від втрати роботи або зниження продуктивності праці [1]. Загальні витрати, пов'язані із синдромом болю в спині в Сполучених Штатах, оцінювалися в 100 мільярдів доларів США у 2006 році, дві третини з яких — непрямі втрати [8].

З патофізіологічної точки зору больовий синдром у спині найчастіше класифікують як [9]:

- неспецифічний;
- специфічний;
- корінцевий синдром.

Виділення неспецифічного характеру болю в спині зручно і обґрунтовано в більшості клінічних ви-

падків гострого болю в разі, коли пацієнт обстежується лікарем загальної практики. Добре відомо, що внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей хребта встановити точне джерело болю в спині неможливо без спеціального обстеження. Іноді це потребує застосування дорогих інвазивних діагностичних втручань, що є доречним при проведенні диференціальної діагностики в складних клінічних випадках. У той же час звичайний, неспецифічний гострий біль у спині є доброякісним, самообмежувальним станом зі сприятливим прогнозом. Основні завдання лікування такого стану — припинення больового синдрому та збереження/відновлення повсякденної активності людини — можуть бути з успіхом вирішені лікарем загальної практики. Згідно з існуючими консенсусами щодо лікування неспецифічного болю в спині виділяють такі види терапії:

— неінвазивну нефармакологічну терапію (фізичні вправи, носіння бандажа або корсета, мануальна терапія, акупунктура, фізіотерапевтичні методи лікування, психотерапія);

— неінвазивну фармакологічну корекцію (не-наркотичні та наркотичні анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), системні глюкокортикостероїди, центральні міорелаксанти бензодіазепінового ряду та небензодіазепінові, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти тощо);

— інвазивну методику лікування (застосування ін'єкційних лікарських засобів та хірургічне втручання) [3].

Слід зауважити, що і до сьогодні йде дискусія навколо стратегій терапії та їх доказової бази. Як приклад та для порівняння наводимо останні рекомендації з лікування болю в спині двох поважних організацій — NICE (2016) та ACP (2017) [9, 10]. У рекомендаціях NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Великобританія) 2016 року з ведення хворих із болем у нижній частині спини (БНС) зазначається, що фізичні вправи (розтягування, силові й аеробні навантаження, йога, гімнастика) показані всім пацієнтам із БНС як головний компонент неінвазивного лікування. Мануальна терапія і психологічні методи мають застосовуватись лише як доповнення до фізичних вправ. Акупунктура й електро-терапія не рекомендовані.

У розділі «Фармакотерапія» зазначено, що «призначати слід лише рекомендовані препарати. Рекомендованими вважаються пероральні НПЗП і слабкі опіоїди (в монотерапії або в комбінації з парацетамолом; лише за неефективності або неможливості призначення НПЗП). Наголошується, що застосування парацетамолу в монотерапії БНС не рекомендується. Застосування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічних антидепресантів та антиконвульсантів не рекомендується.

Для порівняння, клінічне практичне керівництво з неінвазивного лікування гострого, підгострого і хронічного БНС Американської колегії лікарів (ACP, 2017) містить три ключові рекомендації:

1. Ураховуючи, що більшість пацієнтів із гострим або підгострим БНС із часом одужують незалежно від лікування, лікарям і пацієнтам слід надавати перевагу нефармакологічним методам — поверхнево-му прогріванню (докази середньої якості), масажу, акупунктурі або мануальній терапії (докази низької якості). Якщо виникає потреба у фармакологічному лікуванні, препаратами першої лінії є НПЗП і центральні міорелаксанти (докази середньої якості) (сильна рекомендація).

2. У пацієнтів із хронічним БНС лікування слід починати з нефармакологічних методів — фізичних навантажень, мультидисциплінарної реабілітації, акупунктури, технік зменшення стресу (докази середньої якості), гімнастики тайцзіцюань, йоги, вправ на руховий контроль, прогресивної релаксації, електроміографії з оберненим зв'язком,

низькорівневої лазеротерапії, оперантної терапії, когнітивно-поведінкової терапії або мануальної терапії (докази низької якості) (сильна рекомендація).

3. У пацієнтів із хронічним БНС, у яких не отримано адекватної відповіді на нефармакологічну терапію, першою лінією лікування є НПЗП, другою лінією — трамадол або дулоксетин. Опіоїди можуть призначатись лише в разі неефективності цих препаратів і за умови, що очікувана користь переважає потенційні ризики (слабка рекомендація, помірною якістю доказів).

Слід зауважити, що рекомендації американських колег базуються на системному огляді рандомізованих клінічних досліджень із лікування БНС від 4 квітня 2017 р., тоді як британські рекомендації були опубліковані у 2016 р. Основні знахідки системного огляду рандомізованих клінічних досліджень 2017 року з лікування БНС полягали в такому [13]:

— ацетамінофен (парацетамол) був неефективним для лікування гострого БНС;

— нестероїдні протизапальні препарати мали менше переваг при хронічному БНС, ніж раніше вважалося;

— дулоксетин був ефективним для лікування хронічного БНС;

— бензодіазепіни були неефективними для лікування радикулопатії;

— для опіоїдів докази залишаються обмеженими короткостроковими дослідженнями, що демонструють скромний ефект при хронічному БНС. Короткостроковість досліджень не дозволяє оцінити серйозності шкоди їх застосування;

— скелетні м'язові релаксанти: ефективні для короткочасного знеболювання при лікуванні гострого БНС, але викликають седацію;

— системні кортикостероїди, здається, не є ефективними;

— антиконвульсанти: доказів недостатньо для того, щоб визначити ефективність їх застосування.

Для порівняння, попередні рекомендації ACP (2007 р.) та відповідний системний огляд містили рекомендації щодо використання ацетамінофену (парацетамолу) та НПЗП як першої лінії терапії для лікування БНС. Скелетні м'язові релаксанти, бензодіазепіни та антидепресанти вважалися засобами другої лінії терапії.

Таким чином, незважаючи на всі контраверсії, м'язові скелетні релаксанти значно посилили свої позиції та фактично розділили місце в першій лінії терапії гострого болю в спині з нестероїдними протизапальними засобами.

М'язові скелетні релаксанти центральної дії є досить гетерогенною групою лікарських засобів як для лікування м'язової спастичності при ураженні ЦНС, так і для лікування неспецифічного болювого синдрому в спині. Тільки три препарати рекомендовано FDA для лікування м'язової спастичності при ураженні ЦНС: баклофен, дантролен та

тизанідин. Друга група центральних міорелаксантів для лікування неспецифічного болю в спині є більш різноманітною. На світовому ринку препарати цієї групи представлені досить широко: карисопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метаксалон, метокاربамол та орфенадрин. Віднедавна на українському фармацевтичному ринку представлена перша і поки що єдина молекула, що рекомендована саме для лікування болісного м'язового спазму, — циклобензаприн.

Слід зауважити, що декілька препаратів центральних міорелаксантів не є рекомендованими FDA через брак доказовості, але вони презентовані на європейському та українському фармацевтичних ринках. Серед останніх — тіоколікозид та толперизон. Ці два препарати мають обмежену доказову базу відносно їх ефективності та безпеки. Незважаючи на те, що вони мають європейську реєстрацію, існують певні обмеження щодо застосування цих препаратів у широкій клінічній практиці. На підставі даних щодо ефективності та безпеки толперизону Європейська агенція з лікарських препаратів (EMA) у 2012 р. дійшла висновку, що ризик підвищеної чутливості до препарату, що проявляється реакціями гіперчутливості (іноді навіть анафілактичним шоком), є більш значним, ніж вважалось раніше, і, як наслідок, продемонстрована користь перевищує потенційний ризик лише для пероральної лікарської форми і лише за єдиним показанням — симптоматичне лікування післяінсультної спастичності в дорослих. Тобто EMA видала всі показання до застосування толперизону, крім одного — постінсультної спастичності. Крім того, агенція видала рекомендацію щодо усунення з ринку лікарської форми толперизону для парентерального (ін'єкційного) застосування [11].

Щодо тіоколікозиду його виробники отримали застережне листа EMA у 2013 р. [12]. На підставі даних, які були представлені італійською агенцією, що здійснює контроль за обігом лікарських препаратів (AIFA), було встановлено, що один із метаболітів тіоколікозиду в організмі людини може вражати клітини, що активно діляться, та викликати анеуплоїдію (утворення клітин з непарним числом хромосом). На підставі цих даних EMA застерегла від застосування великих доз тіоколікозиду та рекомендувала значно обмежити терміни лікування цим препаратом. Звичайно, що препарат був заборонений до застосування у вагітних жінок, жінок фертильного віку та дітей.

На цьому фоні циклобензаприн виглядає досить привабливо з точки зору ефективності та профілю безпеки.

Циклобензаприн є похідним амітриптиліну та має характерну трициклічну структуру, що й обумовлює його фармакологічні властивості (рис. 1, 2). Так само як і амітриптилін, циклобензаприн впливає на ЦНС, переважно на рівні стовбура головного мозку, а не на рівні спинного мозку. Основ-

ним механізмом дії циклобензаприну вважається зменшення тонізуючої соматичної моторної активності внаслідок впливу на α - та γ -мотонейрони. Крім зниження підвищеного м'язового тону, для циклобензаприну характерними є слабкі анагетичний та снодійний ефекти, антихолінергічна дія (як центральна, так і периферична). Але на відміну від амітриптиліну препарат справляє слабкий антидепресивний ефект [7].

Циклобензаприн був введений у клінічну практику в 1977 р. у лікарській формі з негайним вивільненням діючої речовини. З метою покращання комплайенсу та, як показали дослідження, зменшення вираженості деяких побічних ефектів у 2007 р. було введено лікарську форму з повільним вивільненням циклобензаприну (технологія Diffucaps®). Це дозволило призначати препарат один раз на добу, що є беззаперечним позитивним досягненням. При цьому 24-годинний фармакокінетичний профіль при однократному застосуванні циклобензаприну (з повільним вивільненням) загалом відповідає профілю з негайним вивільненням діючої речовини із застосуванням тричі на добу (рис. 3) [5]. Але при використанні циклобензаприну з повільним вивільненням виникає лише один пік концентрації на відміну від трьох при застосуванні циклобензаприну зі звичайним вивільненням, що і зумовлює кращий профіль безпеки. Доречною є рекомендація щодо прийому цього

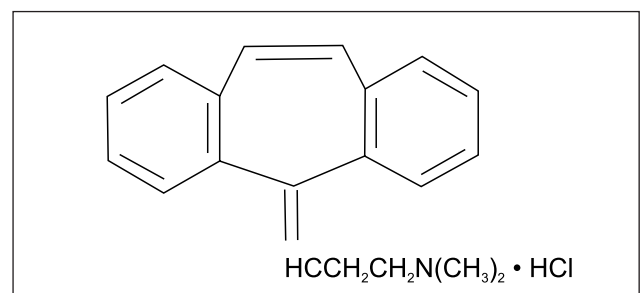


Рисунок 1. Структурна формула циклобензаприну

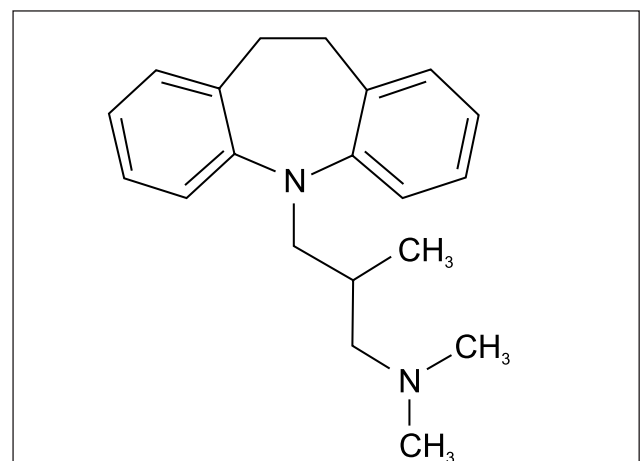


Рисунок 2. Структурна формула амітриптиліну

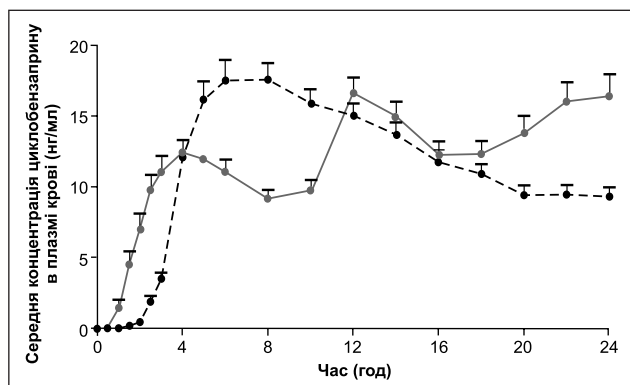


Рисунок 3. Концентрація циклобензаприну в плазмі крові впродовж 24 годин після однократного застосування 30 мг (у лікарській формі з повільним вивільненням) (пунктирна лінія) порівняно з трьома послідовними прийомами по 10 мг кожні 8 годин (лікарська форма з негайним вивільненням) (суцільна лінія)

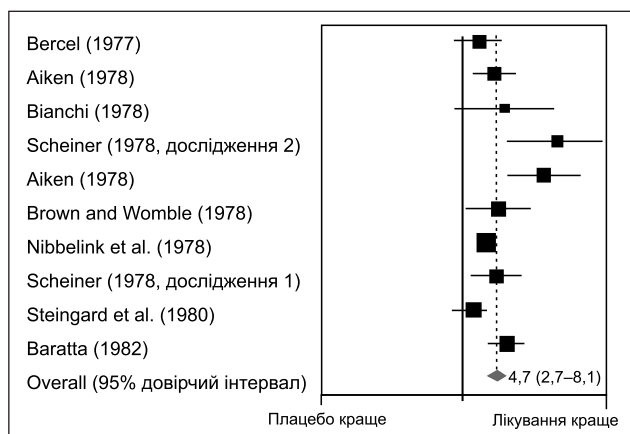


Рисунок 4. Загальне покращання стану у хворих, які отримували циклобензаприн, порівняно з плацебо, довірчий інтервал 95% (за результатами метааналізу 2001 р. [4])

препарату на ніч: в тих рідких випадках, коли пацієнти можуть відчувати сонливість внаслідок прийому Міориксу (циклобензаприн у формі капсул пролонгованої дії), пік концентрації припадатиме на нічний період.

Клінічну ефективність циклобензаприну при болю в спині було доведено в низці досліджень, які були підсумовані в метааналізі 2001 р. (Browning et al.) (рис. 4) [4].

Згідно з даними цього ж метааналізу, найбільш частими побічними явищами при прийомі циклобензаприну зі звичайним вивільненням були сонливість (у 20 % пацієнтів), сухість у роті (8 %), запаморочення (7 %). Пізніше, при аналізі об'єднаних даних, Weil та співавтори (2010) дійшли висновку, що частота сонливості при використанні циклобензаприну з повільним вивільненням (Міориксу) була вірогідно нижчою (0,8 % при застосуванні 15 мг та 1,6 % при використанні 30 мг), ніж при використанні циклобензаприну зі звичайним вивільненням

($p < 0,05$) [14]. На жаль, на сьогодні не існує прямих порівняльних досліджень щодо ефективності та профілю безпеки різних представників групи центральних міорелаксантів один з одним, щоб можна було більш повно порівняти їх та усвідомити переваги певної молекули, а також сформулювати рекомендації щодо персоналізованого підходу до призначення міорелаксантів центральної дії різним категоріям пацієнтів.

Висновки

1. Незважаючи на всі контраверсії, міорелаксанти центральної дії належать до засобів першої лінії терапії неспецифічного гострого болю в спині. Препарати цієї групи можуть застосовуватися разом із нестероїдними протизапальними засобами.

2. Препаратом першого вибору для лікування болісного м'язового спазму при неспецифічному болю в спині (серед існуючих на фармацевтичному ринку України) може бути саме циклобензаприн.

3. Додатковою перевагою циклобензаприну можна вважати лікарську форму з повільним вивільненням діючої речовини, що дозволяє застосовувати препарат один раз на добу. Слід зауважити, що це єдиний препарат у своїй терапевтичній підгрупі, що має таку лікарську форму.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Andersson G.B. *Epidemiological features of chronic low-back pain* // *Lancet*. — 1999. — 354. — P. 581-5.
2. Birklein F. *Mechanism-based treatment principles of neuropathic pain* // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 2002. — 70(2). — P. 88-94.
3. Borenstein D.G., Calin A. *Fast facts: Low Back Pain*. — Health Press Limited, 2012. — 143 p.
4. Browning R., Jackson J.L., O'Malley P.G. *Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis* // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — 161(13). — P. 1613-1620.
5. Darwish M., Hellriegel E.T., Xie F. *Single-dose pharmacokinetics of once-daily cyclobenzaprine extended release 30 mg versus cyclobenzaprine immediate release 10 mg three times daily in healthy young adults: a randomized, open-label, two-period crossover, single-centre study* // *Clin. Drug Investig.* — 2008. — 28(12). — P. 793-801.
6. Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. *Back pain prevalence and visit rates: estimates from US national surveys, 2002* // *Spine*. — 2006. — 31. — P. 2724-7.
7. Hucker H.B., Stauffer S.C., Balletto A.J., White S.D., Zachei A.G., Arison B.H. *Physiological disposition and metabolism of cyclobenzaprine in the rat, dog, rhesus monkey, and man* // *Drug Metab. Dispos.* — 1978. — 6(6). — P. 659-672.
8. Katz J.N. *Lumbar disk disorders and low — back pain: socioeconomic factors and consequences* // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2006. — 88, Suppl. 2. — P. 21-4.
9. *Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline. Published: 30 November 2016* // [http:// nice.org.uk](http://nice.org.uk)

10. *Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians*. Published 4 April 2017 // <http://annals.org/aim/>

11. Press release, EMA, 21 June 2012 // <http://www.ema.europa.eu>

12. Press release, EMA, 22 November 2013 // <http://www.ema.europa.eu>

13. *Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline*. Published 4 April 2017 // <http://annals.org/aim/>

14. Weil A.J. et al. *Efficacy and tolerability of cyclobenzaprine extended release for acute muscle spasm: a pooled analysis* // *Postgrad. Med.* — 2010 Jul. — 122(4). — P. 158-69. doi: 10.3810/pgm.2010.07.2182.

Промокод UA/MRX/0618/0014
За сприяння ТОВ «Такеда Україна»
Отримано 15.05.2018 ■

Зайченко А.В.¹, Плющ С.І.¹, Синицина О.С.²

¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна

Место центральных миорелаксантов в лечении неспецифической боли в спине

Резюме. В работе рассмотрены современные стратегии фармакологического лечения неспецифической боли в спине. Показано, что, несмотря на некоторые контраверсионные подходы к лечению согласно последним клиническим рекомендациям, центральные миорелаксанты продолжают занимать значительное место в лечении боли в спине. В то же самое время ненаркотические анальгетики (парацетамол) уже не считаются препаратами первой линии терапии острой боли в спине, как это было рекомендовано еще несколько лет назад. Проведен анализ группы миорелаксантов центрального действия. Показаны значительная неоднородность группы и индивидуальные различия разных препаратов. Относительно некоторых препаратов груп-

пы их производители получили предписания от регуляторных органов в результате неблагоприятного соотношения «польза — риск». Более детально рассмотрен один из препаратов группы центральных миорелаксантов — циклобензаприн, который является новым на фармацевтическом рынке Украины. Отмечается, что одним из весомых преимуществ является лекарственная форма этого препарата с медленным высвобождением действующего вещества. Это позволяет использовать циклобензаприн один раз в сутки и способствует улучшению профиля безопасности препарата и комплаентности пациентов.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине; миорелаксанты центрального действия; циклобензаприн

G. V. Zaychenko¹, S. I. Pliushch¹, O. S. Sinitsyna²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Place of centrally acting muscle relaxants in the treatment of non-specific back pain

Abstract. The paper considers modern strategies for pharmacological treatment of non-specific back pain. It has been shown that despite some controversial approaches to the treatment according to the latest clinical guidelines, central muscle relaxants still play an important role in the treatment of back pain is significantly increased. At the same time, non-narcotic analgesics (paracetamol) are no longer considered as first line drugs for the treatment of acute back pain, as recommended several years ago. The analysis was carried out of the group of centrally acting muscle relaxants. Significant heterogeneity of the group and individual differences between various drugs are shown. As for some

preparations of the group, their manufacturers received instructions from the regulatory authorities due to the unfavorable benefit/risk ratio. Cyclobenzaprine, one of the central muscle relaxants, which is new on the pharmaceutical market of Ukraine, is considered with more details. It is noted that one of major advantages is the dosage form of this drug with a slow release of the active substance. This allows cyclobenzaprine to be used once a day and contributes to improving the safety profile and patient's compliance.

Keywords: non-specific back pain; centrally acting muscle relaxants; cyclobenzaprine