

# Эффективность и безопасность комбинации НПВП и мышечных релаксантов при острой боли в поясничной области

*Реферативный перевод*

**Источник:** Pain Ther (2019) 8:121–132

Himanshu D. Patel, R.B. Uppin, A. Ramakrishnam Naidu, Y. Ratnakar Rao, Suhas Khandarkar, Amit Garg (ID)

## **ВВЕДЕНИЕ**

Боль в поясничной области (БПО) — распространенная проблема, встречающаяся с частотой примерно 39,9% на протяжении жизни. Высочайшая частота встречаемости БПО зарегистрирована на третьем десятилетии жизни, и распространенность увеличивается до возраста 60–65 лет [1]. Возраст, ожирение, уровень образования, психологические и профессиональные факторы могут играть основную роль в появлении БПО. Обычно она сопровождается мышечными спазмами. БПО может негативно сказываться на общем состоянии здоровья, качестве жизни и функциональных возможностях. Также она становится причиной социально-экономического бремени для пациентов, врачей и здравоохранения в связи с нетрудоспособностью и отсутствием на работе [1].

БПО — инвалидизирующая, часто бывает эпизодической и постоянной, и связана с повышенным использованием ресурсов здравоохранения и высокими расходами [2, 3]. Пациентам, обращающимся за медицинской помощью, доступны разные возможности: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, релаксанты скелетных мышц, антидепрессанты, опиоиды и физиотерапия [1]. Лечение направлено на прерывание порочного круга боль-спазмы-боль [4].

Согласно рекомендациям Американской Коллегии терапевтов [5] и Национального Института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) [6], НПВП рекомендуются в качестве лечения острой БПО, приносящего наибольшую пользу. Ми-

орелаксанты считаются дополнительной терапией при острой БПО, если начальная терапия оказывается неэффективной [7].

Для оптимального эффекта требуются высокие дозы НПВП и мышечных релаксантов. В таких высоких дозах НПВП могут вызвать проблемы с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), тогда как мышечные релаксанты центрального действия связаны с седацией, спутанностью сознания, головокружением, слабостью и нарушением координации. Таким образом, очень желательна идеальная комбинация фиксированной дозы (КФД), которая позволит избежать этих ограничений [8]. Одна такая комбинация мышечного релаксанта хлорзоксазона 500 мг и НПВП ибупрофена 400 мг одобрена в Индии в 2010 г. для кратковременного лечения мышечно-скелетной боли, сопровождающейся воспалением и спазмами. Действие компонентов этой КФД, ибупрофена и хлорзоксазона, взаимно дополняет друг друга и облегчает боль и спазмы у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

При добавлении релаксанта скелетных мышц к парацетамолу или НПВП описана более высокая кратковременная эффективность облегчения боли, чем при применении только анальгетиков [9–12].

В двойном слепом исследовании с участием 53 амбулаторных пациентов с болезненными спазмами скелетных мышц обнаружено, что хлорзоксазон значительно эффективнее диазепама при меньшем количестве побочных явлений [13]. Эффективность ибупрофена для облегчения боли установлена давно. При разных болевых синдромах описано более выраженное обезболивающее действие ибупрофена

400 мг по сравнению с парацетамолом 1000 мг [14]. В новом исследовании переносимости парацетамола, аспирина и ибупрофена (исследование PAIN), ибупрофен (до 1,2 г в сутки) в течение 7 дней переносился так же хорошо, как парацетамол, и лучше, чем аспирин [15, 16].

До настоящего времени не опубликовано данных об эффективности хлорзоксазона и ибупрофена при БПО в индийской популяции на основе клинического опыта. Таким образом, настоящее исследование было проведено для сравнения эффективности и безопасности КФД хлорзоксазона и ибупрофена по сравнению с монотерапией только ибупрофеном у пациентов с острой БПО, сопровождающейся мышечными спазмами.

## МЕТОДЫ

### Характеристики исследования

Это было открытое, многоцентровое, проспективное исследование в параллельных группах, проводимое на базе четырех центров в Индии в период с августа по декабрь 2016 г. Это исследование включало визит исходного уровня и два визита во время исследования на 3 и 7 день.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, надлежащей клинической практикой и этическими руководствами для биомедицинских исследований с участием людей. Это исследование зарегистрировано в реестре клинических исследований Индии — CTRI/2016/10/007348.

### Критерии включения и исключения

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет, обращавшихся за медицинской помощью амбулаторно в связи с острой БПО и клинически подтвержденными мышечными спазмами. Включали пациентов с болью, длящейся менее 3 дней, иррадиирующей в колено или нет.

Исключали пациентов, получавших любые миорелаксанты за последние 2 дня и имеющих другие нарушения поясничного или шейного отдела позвоночника (например, спондилит, перелом, злокачественные опухоли, тяжелый артрит и остеопороз), мышечные заболевания (например, миозит, полимиозит, мышечная дистрофия и миотония) или любые системные заболевания, затрагивающие нервную или эндокринную систему. Пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящем или прошлом, неконтролируемым сахарным диабетом или любым другим метаболическим нарушением; с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени, почечной недостаточностью, булимией, гипо- и гипертиреозом, нефротическим

синдромом, нервной анорексией и обструкцией желчевыводящих путей исключали. Пациентов с активными или недавно перенесенными воспалительными заболеваниями ЖКТ, а также с проявлениями аллергии на салициловую кислоту или НПВП, также исключали из исследования.

После подробной оценки анамнеза и клинического осмотра пациентов, соответствующих критериям приемлемости, зачисляли в исследование по усмотрению исследователя. Лабораторные анализы выполнялись, если исследователь считал их необходимыми.

### Распределение лечения и последующее наблюдение

Пациенты принимали по одной таблетке КФД хлорзоксазона 500 мг и ибупрофена 400 мг (производитель: Dr. Reddy's Laboratories, Индия) или ибупрофена 400 мг трижды в сутки. Таблетки нужно было принимать через 30 минут после еды в течение 7 дней. В случае, если боль не удавалось контролировать только исследуемым препаратом, допускался парацетамол 500 мг в качестве резервного препарата.

Пациенты не получали какого-либо другого лечения, кроме назначенного исследуемого препарата. Применение пациентами других препаратов допускалось только для лечения побочных явлений (пантопразол, ранитидин, омепразол, парацетамол, хлорфенирамин) или сопутствующих заболеваний (препараты против гипертонии, внутренние гипогликемические препараты или инсулин). Прочие препараты включали добавки кальция, фолиевой кислоты и поливитамины.

Пациентов просили придерживаться назначенного режима лечения и обязательно принимать препарат через 30 минут после основного приема пищи. Чтобы гарантировать полноту данных и свести к минимуму потерю данных из-за неспособности пациентов явиться в лечебное учреждение для последующего наблюдения, исследователь или ассистент исследователя связывался с ними по телефону из исследовательского центра. В случае, если пациент не мог посетить центр, данные собирали по телефону (только за один визит последующего наблюдения).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ОСНОВНОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Боль при движении оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–100 мм через 2 ч после утренней дозы в дни 0, 3 и 7. Также определяли изменения разницы в суммарной интенсивности боли (Summed Pain Intensity Difference; SPID) по сравнению с исходными показателями.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Изменение общего облегчения боли по сравнению с исходным уровнем (Changes from baseline in Total Pain Relief; TOTPAR), расстояние от пальцев до пола (РПП), мышечное напряжение / тонус и влияние боли на повседневные функции оценивали на 3 и 7 день. Также записывали наличие или отсутствие ограничений при движении и чувствительных симптомов. Общая оценка ответа на терапию (Global Assessment of Response to Therapy; GART) выполнялась на 7 день.

SPID, показатель общей обезболивающей эффективности исследуемых препаратов (влияние на интенсивность боли), оценивали через 2 ч после приема лекарства. Облегчение боли оценивали по 5-балльной категорийной шкале; 0 = облегчение отсутствует и 4 = полное облегчение. После приема препарата определяли оценки TOTPAR 0–2 и TOTPAR 0–3 как сумму оценок облегчения боли через 1 и 2 ч (диапазон оценок: от 0 [наихудшая] до 8 [наилучшая]) и сумму оценок облегчения боли через 1, 2 и 3 ч (диапазон оценок от 0 [наихудшая] до 12 [наилучшая]), соответственно. Более высокая оценка TOTPAR указывала на более выраженное облегчение боли [17].

РПП, показатель подвижности поясничного отдела позвоночника, оценивали в положении стоя с согнутым позвоночником и полностью выпрямленными коленными суставами. Расстояние между кончиком среднего пальца и поверхностью пола измеряли в миллиметрах (мм) [18].

Состояние мышц оценивали пальпацией в положении пациента лежа на животе. Выраженность мышечного гипертонуса и ограничения движений оценивали по 4-балльной шкале; 0 = нет гипертонуса, 1 = легкий гипертонус, 2 = умеренный гипертонус, легкое ограничение движений, и 3 = выраженный гипертонус и выраженное ограничение движений.

Дискомфорт из-за боли в ночное время оценивали по числу пробуждений ночью.

Влияние боли на повседневные функции оценивали по 5-балльной шкале Ликерта; 0 = отсутствие боли или ограничения подвижности), 1 = легкая боль без ограничений подвижности, 2 = умеренная боль с некоторым ограничением подвижности, 3 = сильная боль со значительным ограничением подвижности, 4 = крайне сильная боль с полным ограничением функции. Снижение чувствительных нарушений (покалывания, онемения и парестезии) указывали как «присутствует» или «отсутствует». Все эти параметры оценивали на 3 и 7 день в сравнении с исходными. Клиницисты проводили оценки GART по 5-балльной шкале; 1 = превосходный ответ, 2 = хороший ответ, 3 = средний ответ, 4 = нет ответа, 5 = ухудшение.

### ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ

Показатели безопасности включали нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), о которых спонтанно сообщали пациенты, или которые выявляли врачи во время исследования. Во время всех визитов в рамках исследования записывали показатели жизнедеятельности. Лабораторные анализы (общий клинический анализ крови и показатели функции печени) делали по усмотрению исследователя. НЯ классифицировали по системно-органному классу (классификация медицинской терминологии MedDRA). По тяжести НЯ классифицировали как легкие, умеренные или тяжелые на основании отсутствующих, незначительных или выраженных ограничений повседневной деятельности, соответственно. Решение о досрочном выходе из исследования в связи с лекарственными НЯ принимали исследователи в исследовательских центрах. Соблюдение пациентами указаний по лечению регистрировали на 3 и 7 день. В конце исследования оценивали общую переносимость терапии (Global Assessment of Tolerability to Therapy; GATT) независимо пациентами и врачами по 5-балльной шкале; 1 = превосходная переносимость, 2 = хорошая переносимость, 3 = умеренная переносимость, 4 = плохая переносимость, 5 = наихудшая переносимость.

### Статистический анализ

Статистический анализ основывался на выборке с назначенным лечением, и  $p < 0,05$  считали значимым. Для сравнения исходных характеристик между двумя группами использовали двухвыборочный t-критерий или знаковый ранговый критерий Уилкоксона для непрерывных данных и критерий хи-квадрат для категориальных данных. Статистический анализ всех переменных результата выполняли с применением ковариационного анализа / t-критерия.

Проводили описательный анализ демографических характеристик. Абсолютное изменение в средней оценке по ВАШ, средней оценке РПП и среднего числа пробуждений за ночь от исходного момента до 3 и 7 дня анализировали с помощью парного t-критерия. SPID получали из оценки по ВАШ в 1 день (SPID — 01), 3 день (SPID — 03) и 7 день (SPID — 07). Другие дополнительные переменные эффективности анализировали описательно.

Показатели безопасности анализировали в выборке для оценки безопасности. НЯ и GATT подытоживали с помощью описательной статистики для всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу активного исследуемого препарата.

**Таблица 1. Демографические данные и особенности пациентов**

	X + И (N = 203)	И (N = 203)
Возраст (лет), среднее ± SD*	43,30 ± 11,14	41,30 ± 11,26
Женщины, n ( % ) *	120 (59,11 %)	117 (57,64 %)
Вес (кг), среднее ± SD*	67,30 ± 11,95	66,40 ± 11,57
Рост (см), среднее ± SD*	162,70 ± 09,99	162,90 ± 7,05
Недостаточный вес	13 (6,40 %)	12 (5,91 %)
Нормальный вес	80 (39,41 %)	85 (41,87 %)
Избыточный вес	87 (42,86 %)	90 (44,33 %)
Ожирение	23 (11,33 %)	16 (7,88 %)
Основные показатели жизнедеятельности		
Пульс (в мин.)	80,50 ± 7,33	78,80 ± 7,64
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	124,30 ± 8,09	123,40 ± 8,03
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	80,00 ± 5,95	78,50 ± 5,81
Частота дыхания (в мин.)	18,50 ± 2,27	18,80 ± 2,27
Сопутствующие лекарства, n ( % )	68 (33,50 %)	74 (36,45 %)
Медицинские нарушения, n ( % ) <sup>a</sup>	20 (9,85 %)	14 (6,90 %)

<sup>a</sup> Включая пациентов с диабетом, гипертензией и желудочно-кишечными нарушениями % — проценты, ИМТ — индекс массы тела, см — сантиметры, кг — килограммы, SD — стандартное отклонение, X + И — хлорзоксазон + ибупрофен, И — только ибупрофен, ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

Недостаточный вес [18,5, нормальный вес 18,5–24,9, избыточный вес 25,0–29,9, ожирение > 30

\*Без значимых различий между группами. Значения P: возраст: 0,07; женский пол: 0,96; рост: 0,95; вес: 0,43; ИМТ: 0,94

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включили 406 пациентов (по 203 в группу X + И (хлорзоксазона и ибупрофена) и И (ибупрофена)). За период исследования ни один пациент не выбыл и не был исключен из исследования. Все пациенты выполняли процедуры исследования и завершили исследование. Демографические данные представлены в таблице 1.

### Основные критерии эффективности

Средние оценки по ВАШ в исходный момент и на 3 и 7 день показаны на рис. 1. По сравнению с исходным уровнем, абсолютное среднее изменение баллов по ВАШ на 3-й день составило 33,76 ± 15,70 и 31,58 ± 16,29 в группах X + И и И, соответственно (P = 0,0767). Сходным образом, изменение на 7-й день составило 62,39 ± 18,78 и 57,34 ± 16,29, соответственно (P = 0,004).

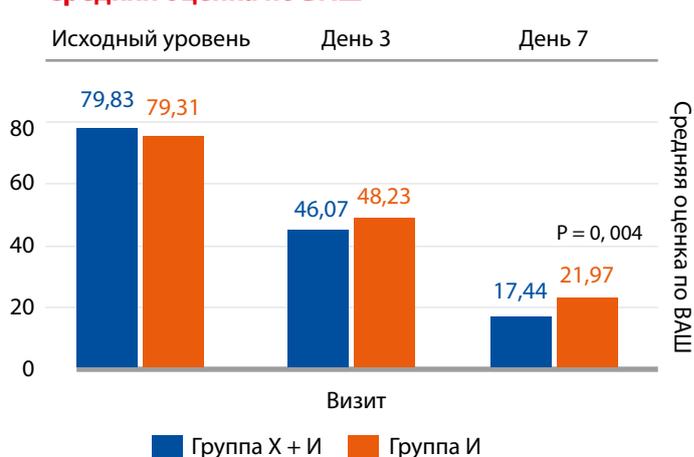
В группах X + И и И среднее значение SPID на 3-й и 7-й день составило 51,27 ± 24,44 и 47,80 ± 22,91, и 300,82 ± 92,40 и 277,16 ± 81,83, соответственно.

### Дополнительные показатели эффективности

#### ОБЛЕГЧЕНИЕ БОЛИ ПОСЛЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА

Пропорцию пациентов с болью после первой дозы препарата в исходный момент оценивали через 1, 2 и 3 ч с помощью TOTPAR. Через 1 ч после приема о значительном облегчении сообщили 49 % пациентов в группе X + И и ни один из пациентов в группе И. Об облегчении боли от легкой до умеренной степени и об отсутствии облегчения сообщили 37,93 % и 40,39 % и 61,58 % и 59,61 % пациентов

### Средняя оценка по ВАШ



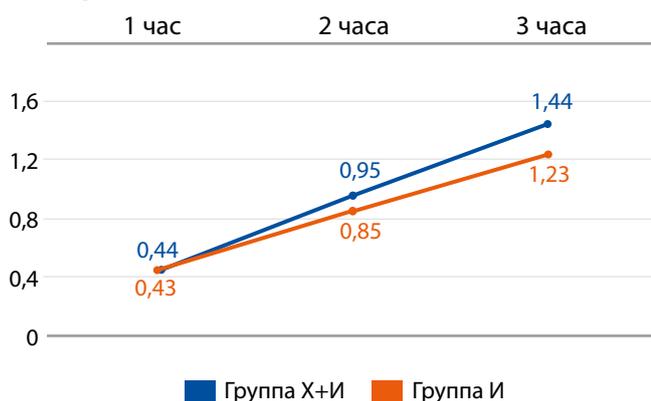
ВАШ: визуальная аналоговая шкала; группа X + И: хлорзоксазон и ибупрофен; группа И: ибупрофен

**Рис. 1.** Оценка по визуальной аналоговой шкале во время движения на исходном уровне

в двух группах, соответственно. Сходным образом, через 3 ч после приема 49 % пациентов в обеих группах лечения сообщили о полном облегчении боли, тогда как 4,43 % и 4,93 % пациентов и 88,67 % и 83,74 % пациентов в двух группах сообщили о значительном облегчении боли и об облегчении от легкого до умеренного, соответственно. Об отсутствии облегчения боли сообщили 6,40 % пациентов в группе X + И и 10,84 % пациентов в группе И.

Средняя оценка TOTPAR повысилась с 0,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,52) через 1 ч до 1,44 (95 % ДИ 1,34–1,54) через 3 ч и с 0,44 (95 % ДИ

### Средняя оценка TOTPAR



ВАШ: визуальная аналоговая шкала; группа X+И: хлорзоксазон и ибупрофен; группа И: ибупрофен

**Рис. 2.** Средние оценки общего облегчения боли после приема препарата

среднего РПП от исходного уровня было значительно больше в группе X + И, чем в группе И (135,20 мм и 131,00 мм в 3-й день ( $P = 0,668$ ) и 264,90 мм и 249,00 мм в 7-й день ( $P = 0,328$ ).

### МЫШЕЧНЫЙ ГИПЕРТОНУС

На 7-й день 58,62 % в группе X + И и 41,87 % в группе И сообщили об отсутствии мышечного напряжения. На исходном уровне 22,66 % и 19,21 % пациентов в группах X + И и И, соответственно, имели выраженный мышечный гипертонус, тогда как на 7-й день он полностью нивелировался у всех этих больных. В группах X + И и И легкий или умеренный гипертонус присутствовал у 76,84 % и 78,32 % пациентов в исходный момент и у 41,38 % и 58,13 % в 7-й день, соответственно.

**Таблица 2.** Пропорция пациентов с облегчением боли после приема препарата

	Через 1 ч		Через 2 ч		Через 3 ч	
	X+И	И	X+И	И	X+И	И
Нет облегчения	125 (61,58 %)	121 (59,61 %)	59 (29,06 %)	67 (33,00 %)	13 (6,40 %)	22 (10,84 %)
Легкое облегчение	68 (33,50 %)	73 (35,96 %)	99 (48,77 %)	106 (52,22 %)	98 (48,28 %)	123 (60,59 %)
Умеренное облегчение	9 (4,43 %)	9 (4,43 %)	41 (20,20 %)	23 (11,33 %)	82 (40,39 %)	47 (23,15 %)
Значительное облегчение	1 (0,49 %)	0 (0,00 %)	4 (1,97 %)	7 (3,45 %)	9 (4,43 %)	10 (4,93 %)
Полное облегчение	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (0,49 %)	1 (0,49 %)

X + И — хлорзоксазон + ибупрофен, И — только ибупрофен

0,36–0,52) через 1 ч до 1,23 (1,13–1,33) через 3 ч после введения исследуемого препарата и препарата сравнения, соответственно (рис. 2).

Пропорция пациентов с облегчением боли после приема препарата в обеих группах показана в таблице 2.

### РАССТОЯНИЕ ОТ ПАЛЬЦЕВ ДО ПОЛА (РПП)

Средние оценки РПП в исходный момент были сравнимы в обеих группах. Абсолютное изменение

### ЧАСТОТА ПРОБУЖДЕНИЙ НОЧЬЮ

Среднее число ночных пробуждений из-за боли на исходном уровне было  $2,81 \pm 1,28$  и  $2,66 \pm 1,43$  в группах X + И и И, соответственно. На 7-й день оно снизилось до  $0,34 \pm 0,62$  и  $0,46 \pm 0,67$  в двух группах, соответственно. В группе X + И отмечено значительно большее абсолютное изменение среднего числа пробуждений ночью в день 3 (1,54 в сравнении с 1,18;  $P < 0,001$ ) и 7 (2,47 в сравнении с 2,20;  $P < 0,042$ ).

**Таблица 3.** Пропорция пациентов с ограничением функции из-за боли в покое и при движении.

	Боль в покое				Боль во время движения			
	Исходный уровень		7-й день		Исходный уровень		7-й день	
	X+И (%)	И (%)	X+И (%)	И (%)	X+И (%)	И (%)	X+И (%)	И (%)
Совсем нет	4,43	6,90	90,64	82,27	4,43	4,43	50,74	39,41
Легкая, без ограничения функции	48,28	45,81	8,37	15,76	16,75	25,12	48,28	52,71
Умеренная, некоторое ограничение функции	28,57	33,99	0,99	1,97	42,86	38,42	0,99	7,88
Сильная, значительное ограничение функции	18,72	12,81	0,00	0,00	27,09	24,14	0,00	0,00
Очень сильная, полное ограничение функции	0,00	0,49	0,00	0,00	8,87	7,88	0,00	0,00

X + И — хлорзоксазон + ибупрофен, И — только ибупрофен

**ОГРАНИЧЕНИЕ ПОДВИЖНОСТИ**

На 7-й день 65,52 % и 50,74 % пациентов в группах X + И и И, соответственно, не имели ограничений подвижности. Хотя 24,14 % и 22,16 % пациентов в группах X + И и И имели ограничение подвижности от тяжелой до крайней степени в исходный момент, ни один из пациентов в какой-либо из групп не жаловался на это на 7-й день. В двух группах ограничение от легкой до умеренной степени наблюдалось у 70,93 % и 72,42 % пациентов, соответственно, на исходном уровне и у 34,48 % и 49,26 % пациентов, соответственно, на 7-й день.

В таблице 3 показаны пациенты с ограничением функции из-за боли в покое и при движении.

**ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

На исходном уровне ощущение покалывания испытывали 13,30 % и 15,76 % пациентов в группах X + И и И, соответственно. На 7-й день 1,48 % и 3,45 % пациентов в двух группах жаловались на ощущение покалывания. Онемение отмечено у 28,57 % пациентов в группе X + И и 33,00 % пациентов в группе И на исходном уровне и 1,48 % пациентов в группе X + И и 4,43 % пациентов в группе И на 7-й день. В группе X + И парестезии полностью прекратились на 7-й день. В группе И 8,87 % и 2,46 % пациентов имели парестезии на исходном уровне и на 7-й день, соответственно.

**Общая оценка ответа на лечение**

На 7-й день 94,08 % пациентов в группе X+И и 77,33 % в группе И достигли ответа от превосходного до хорошего, а средний ответ наблюдался у 5,91 % и 22,66 % в двух группах, соответственно (табл. 4).

**Безопасность и переносимость**

Незначительные НЯ зарегистрированы у 15 пациентов (9 в группе X + И и 6 в группе И). Гастрит описан у 6 пациентов (4 и 2), а лихорадка у 4 пациентов (3 и 1). В группе X + И у одного пациента зарегистрирован тяжелый гастрит. В группе И у одного пациента зарегистрирована боль в животе и у одного — простуда. Головная боль зарегистрирована у одного пациен-

та в каждой из групп. СНЯ за время исследования не зарегистрировано. Для лечения НЯ применяли сопутствующие препараты, и все НЯ разрешились. НЯ не требовали отмены исследуемого препарата ни у одного из пациентов. Ни в одной из групп не отмечено значительных связанных с препаратами изменений лабораторных показателей или основных показателей жизнедеятельности.

**ОБЩАЯ ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

В конце исследования у 96,05 % пациентов в группе X + И и 89,65 % пациентов в группе И переносимость была оценена как превосходная (табл. 4).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Ранее было показано, что комбинированная терапия миорелаксантами и НПВП или парацетамолом оказывает благоприятный эффект в виде облегчения боли у пациентов с БПО [20]. В настоящем исследовании оценивали эффективность и безопасность КФД хлорзоксазона и ибупрофена в сравнении с только ибупрофеном у пациентов с острой БПО. Комбинированная терапия НПВП и мышечными релаксантами для пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата изучалась ранее в нескольких исследованиях. В двойном слепом исследовании (n = 183) комбинированная терапия хлорзоксазоном и парацетамолом была эффективнее препаратов по отдельности для облегчения боли и спазмов у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сопровождающимися болью в спине. При комбинированной терапии облегчение симптомов наступило быстрее (день 2), чем при применении парацетамола (день 4). К концу исследования (день 6) у всех пациентов, получавших комбинированную терапию, наступила полная ремиссия симптомов. Однако примерно 40–50 % пациентов, получавших парацетамол, все еще испытывали боль или спазмы к 6-му дню [9]. В другом исследовании с участием пациентов с болью в скелетных мышцах комбинированная терапия хлорзоксазоном и парацетамолом привела к снижению тяжести боли на 88,6 % по сравнению с снижением на 75,1 % при применении комбинации метокарбамола и аспирина [21].

**Таблица 4. Общая оценка ответа и переносимости лечения на 7 день**

	Общая оценка ответа на лечение (GART)		Общая оценка переносимости лечения (GATT)	
	X + И	И	X + И	И
Превосходный	97 (47,78 %)	64 (31,52 %)	112 (55,17 %)	78 (38,42 %)
Хороший	94 (46,30 %)	93 (45,81 %)	83 (40,88 %)	104 (51,23 %)
Средний	12 (5,91 %)	46 (22,66 %)	7 (3,44 %)	21 (10,34 %)
Нет	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (0,49 %)	0 (0,00 %)
Ухудшение	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

X + И хлорзоксазон + ибупрофен, И только ибупрофен

В настоящем исследовании отмечено снижение тяжести боли на 78,2 % при применении хлорзоксазона и ибупрофена на 7 день по сравнению со снижением на 72,3 % при применении только ибупрофена. Наблюдалось значительное повышение среднего значения SPID с 17,51 на исходном уровне до 300,82 на 7 день в группе X + И. В открытом исследовании по сравнению ибупрофена с комбинацией ибупрофена и парацетамола при острой БПО ибупрофен привел к снижению интенсивности боли на 66,2 % по сравнению с исходной к 10 дню лечения, что ниже результатов настоящего исследования (72,3 %) [22].

В нескольких исследованиях установлена превосходная эффективность обезболивания ибупрофеном по сравнению с другими НПВП [23–25]. В исследовании IPSO (исследование ибупрофена и парацетамола при остеоартрите) значение SPID в течение 6 ч после первой дозы в группе ибупрофена было значительно выше, чем в группе парацетамола ( $P = 0,046$ ). Через 14 дней интенсивность боли дополнительно снизилась, и в группе ибупрофена была значительно ниже, чем в группе парацетамола ( $P < 0,05$ ) [23].

Ибупрофен, как средство облегчения боли, сравнивали с целекоксибом, кодеином и парацетамолом. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании с участием пациентов с острой болью ( $n = 105$ ) не выявлено значимых различий в интенсивности боли при применении целекоксиба 200 мг и 400 мг и ибупрофена 600 мг. Изменение оценки по ВАШ через 5 ч составило  $-23,9$  мм в группе ибупрофена и  $-16,2$  мм и  $-12,5$  мм в группах целекоксиба 200 мг 400 мг, соответственно [24]. В другом исследовании с участием пациентов с мышечно-скелетной болью отмечено более выраженное улучшение оценок боли в группе ибупрофена ( $-24$  мм) по сравнению с группой кодеина ( $-11$  мм) и парацетамола ( $-12$  мм) через 60 минут [25].

Настоящее исследование показало большую эффективность хлорзоксазона и ибупрофена в виде КФД по сравнению с ибупрофеном у пациентов с острой БПО. Благоприятные результаты применения КФД, содержащих ибупрофен и другие мышечные релаксанты, при боли не описаны. В исследовании, в котором сравнивали КФД циклобензаприна и ибупрофена с только ибупрофеном при остром миофасциальном синдроме ( $n = 102$ ), разница средних оценок по ВАШ через 48 ч после лечения не была статистически значимой ( $P = 0,962$ ). Добавление циклобензаприна к ибупрофену не повышало эффективность обезболивания и было связано с побочными явлениями со стороны центральной нервной системы [26].

Кроме боли, распространенные жалобы при БПО включают потерю подвижности и нарушения сна, а также чувствительные нарушения. В настоящей работе оценивали эти параметры. Показана более высокая эффективность комбинации по сравнению с монотерапией; более выраженное улучшение оценки РПП (почти 70,4 % в сравнении с 63,4 %;  $P = 0,0001$ ) и более выраженное снижение частоты ночных пробуждений из-за боли (87,9 % в сравнении с 82,7 %;  $P = 0,0001$ ). В группе X + И отмечено выраженное снижение мышечного гипертонуса, ограничения подвижности, боли в покое и движении, чувствительных нарушений после применения исследуемого препарата. Общие оценки эффективности показали, что видимый ответ на лечение у пациентов, получавших комбинированную терапию, был сравнительно лучше, чем при монотерапии (94,8 % и 77,33 %).

И в группе X + И, и в группе И препарат для лечения острой БПО хорошо переносился. X + И показал лучшую переносимость, чем И, по показателю GATT. НЯ включали гастрит, боль в животе, лихорадку, простуду и головную боль. Ни одно из НЯ не было серьезным по своей природе.

Результаты настоящего исследования могут помочь принять решение о лечении острой фазы БПО в клинической практике. Дополнительные преимущества применения комбинации для лечения острой БПО заключаются в лучшем выполнении назначений по лечению и удобстве приема. В исследовании участвовали пациенты только с острой БПО, сопровождающейся мышечными спазмами, что является распространенной клинической проблемой, при которой требуется прервать порочный круг боль — спазм — боль [4]. Однако лечение X + И может быть полезно и при других типах острой боли, сопровождающейся мышечными спазмами, например, при напряжении мышц шеи, рук или ног. Оценить эту КФД при других показаниях можно в будущих исследованиях. Следует провести хорошо контролируемые исследования с достаточным размером выборки, чтобы подтвердить эффективность и безопасность КФД хлорзоксазона и ибупрофена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования дают основания полагать, что хлорзоксазон является полезным добавлением к ибупрофену для лечения острой боли в поясничной области в общей клинической практике. Комбинация фиксированной дозы показала себя эффективнее монотерапии ибупрофеном. Оба исследуемых препарата были безопасны и хорошо переносились в изученной выборке.



**Литература**

1. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin N Am*. 2014;98:777–89.
2. May S. Self-management of chronic low back pain and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6 (4):199–209.
3. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*. 2008;8 (1):8–20.
4. Frydrych V. Skeletal Muscle Relaxants. *Drug Class Review*. 2016. <https://medicaid.utah.gov/pharmacy/ptcommittee/files/Criteria%20Review%20Documents/2016/2016.02%20Skeletal%20Muscle%20Relaxant%20Class%20Review.pdf>. Accessed on: 01 Oct, 2018.
5. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:480–92.
6. NICE guideline. Low back pain and sciatica in over 16 s: assessment and management. Published 30 NOV 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>. Accessed 01 Oct 2018.
7. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P&T*. 2014;39 (6):427–35.
8. Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiolcolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4 (2):101–5.
9. Vernon WO. A double-blind evaluation of parafon forte in the treatment of musculo-skeletal back conditions. *Curr Ther Res*. 1972;14 (12):801–6.
10. Scheiner JJ. Evaluation of a combined muscle relaxant-analgesic as an effective therapy for painful skeletal muscle spasm. *Curr Ther Res*. 1972;14 (4):168–77.
11. 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;16:83–91.
12. SirdaludTernelin Asia-Pacific Study Group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms. *Curr Ther Res*. 1998;59:13–22.
13. Scheiner JJ. Muscle relaxants: chlorzoxazone compared with diazepam (a double blind study). *Curr Therap Res*. 1976;19 (1):51–7.
14. Christensen S, Paluch E, Jayawardena S, Daniels S, Meeves S. Analgesic efficacy of a new immediate-release/ extended-release formulation of ibuprofen: results from single- and multiple-dose postsurgical dental pain studies. *Clin Pharmacol Drug Devel*. 2017;6 (3):302–12.
15. Moore N, Van Ganse E, Le Parc J-M, et al. The PAIN Study (Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New Tolerability study): a large-scale randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin Drug Invest*. 1999;18:89–98.
16. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verrière F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21:28–31.
17. Singla N, Hunsinger M, Chang PD, et al. Assay sensitivity of pain intensity versus pain relief in acute pain clinical trials: ACTTION systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2015;16 (8):683–91.
18. Heikkilä S, Viitanen JV, Kautiainen H, Kauppi M. Sensitivity to change of mobility tests; effect of short term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip, and shoulder measurements in spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2000;27 (5):1251–6.
19. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Thera*. 2003;41 (9):375–85.
20. Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:505–14.
21. Gready DM. Parafon forte versus Robaxisal in skeletal muscle disorders: a double blind study. *Curr Ther Res*. 1976;20 (5):666–73.
22. Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol Port*. 2017;42:18–25.
23. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1028–34.
24. Salo DF, Lavery R, Varma V, Goldberg J, Shapiro T, Kenwood A. A randomized, clinical trial comparing oral celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg, and ibuprofen 600 mg for acute pain. *Acad Emerg Med*. 2003;10:22–30.
25. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A Randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*. 2007;119 (3):56.
26. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2003;41 (6):818–26.