

Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине

При лечении боли в спине эффективное обезболивание достигается лишь у 50% пациентов. В определенной степени это связано с недостаточным знанием врачами терапевтических стратегий, рекомендованных в большинстве экспертных руководств. Традиционным в клинической практике является широкое применение миорелаксантов, что связано с их высокой эффективностью и длительным опытом использования у разных категорий больных. Миорелаксанты представлены в большинстве современных клинических рекомендаций, их использование показано, когда простые анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты или комбинированные и опиоидные анальгетики не обеспечивают достаточного обезболивания. Миорелаксанты характеризуются значительным обезболивающим действием при краткосрочной терапии острой БНС. Отмечено, что требуется более тщательный анализ терапевтических эффектов миорелаксантов у пациентов с распространенными формами болевых синдромов.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; миорелаксанты; толперизона гидрохлорид.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева Г.Р. Миорелаксанты как альтернативные анальгетики в лечении неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):89–94.

Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain

Tabeeva G.R.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Only 50% of patients treated for back pain achieve effective relief. This is to some extent due to physicians' insufficient knowledge about the therapeutic strategies recommended in most expert guidelines. The widespread administration of muscle relaxants is traditional in clinical practice because of their high efficacy and long-term experience with their use in different categories of patients. Muscle relaxants are presented in the majority of the current clinical guidelines; their use is indicated when simple analgesics (paracetamol), nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or combined and opioid analgesics do not provide sufficient analgesia. Muscle relaxants are characterized by a considerable analgesic effect in the short-term treatment of acute low back pain. It is noted that there is a need for a more thorough analysis of the therapeutic effects of muscle relaxants in patients with common pain syndromes.

Keywords: low back pain; muscle relaxants; tolperisone hydrochloride.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Muscle relaxants as alternative analgesics in the treatment of nonspecific back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):89–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-89-94>

Одной из самых частых жалоб в клинической практике является боль в нижней части спины (БНС). В развитых странах 49–90% населения испытывает по крайней мере один эпизод БНС в течение жизни [1]. У большинства пациентов боль разрешается в сроки до 2 нед. Так, анализ эффективности лечения 280 больных в амбулаторной практике показал, что его средняя длительность при радикулопатии составила 13,8 дня, а при неспецифической БНС – 11,2 дня [2]. Между тем у 20–44% таких пациентов отмечаются повторные эпизоды БНС на протяжении года и более чем у 3/4 – в дальнейшем. Лишь в небольшом числе наблюдений (2–7%) в последующем развивается хроническая боль [2, 3].

У большинства пациентов отмечается рецидивирующее течение БНС, с чем в основном и связаны дезадаптиру-

ющее влияние заболевания и частые обращения за медицинской помощью. До 25% пациентов с БНС консультируются у врача, их них примерно 3/4 – у физиотерапевта или мануального терапевта. 91% пациентов с хронической БНС посещают врача, при этом 25% – мануального терапевта [4]. Большинство этих пациентов неоднократно обращаются к разным специалистам [5].

Выявление конкретных причин БНС нередко бывает затруднительным. Для оптимизации диагностических подходов при БНС в общеврачебной практике используют диагностическую триаду, в соответствии с которой у пациента определяют: 1) специфическую причину («серьезная» спинальная патология); 2) компрессию спинномозгового корешка (радикулопатия) или поясничный стеноз; 3) неспецифиче-

Рекомендации по лечению неспецифической БНС [8]

| Острая неспецифическая БНС | |
|--|---|
| Информация для пациента | Доброкачественный характер заболевания, высокая вероятность быстрого выздоровления |
| Рекомендации пациенту | Ограничение постельного режима, замедляющего выздоровление и отрицательно влияющего на процесс реабилитации, при возможности продолжение работы, сохранение активного образа жизни, социальной и бытовой активности |
| Лекарственная терапия | Назначение НПВП и миорелаксантов (особенно при отсутствии эффекта от НПВП) для облегчения боли |
| Нелекарственная терапия | Мануальная терапия, если неэффективна лекарственная терапия |
| Тактика при отсутствии эффекта в течение 4–8 нед | Комплексное (мультидисциплинарное) лечение с использованием лечебной гимнастики, образовательной программы, КПТ, мануальной терапии, в части случаев – рефлексотерапии, блокад фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения |
| Хроническая неспецифическая БНС | |
| Комплексное (мультидисциплинарное) лечение | Лечебная гимнастика, образовательная программа, КПТ |
| Оптимизация лекарственной терапии | Применение НПВП или анальгетиков, при необходимости – антидепрессантов и миорелаксантов |
| Дополнительное лечение | Мануальная терапия, рефлексотерапия |
| Другие возможные методы лечения | Блокады с анестетиками и ГК фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, чрескожная электрическая стимуляция нервов, инъекции ботулинического токсина, массаж мышц спины |

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; КПТ – когнитивно-поведенческая терапия; ГК – глюкокортикоиды.

скую причину. При этом ведущее значение имеет исключение специфической причины боли, при наличии которой необходимо экстренное направление пациента к специалисту (неврологу, травматологу, ревматологу и др.) [6].

Проблеме БНС посвящено большое число клинических исследований, ведущими экспертными организациями в разных странах систематически разрабатываются клинические практические руководства, в которых представлены приоритетные методы обследования и лечения, позволяющие выбрать оптимальные стратегии ведения различных категорий пациентов [7]. В большинстве существующих рекомендаций по лечению БНС подчеркивается важность информирования пациента о том, что заболевание не является серьезным и необходимо сохранять повседневную активность в пределах, лимитированных болью. Важно учитывать и психологические факторы риска развития хронической боли (см. таблицу) [8].

Несмотря на доступность клинических рекомендаций, врачи далеко не всегда следуют им на практике и при выборе стратегии ведения пациентов часто полагаются на распространенные шаблоны, личный опыт и субъективное мнение. Игнорирование (или нежелание использовать) принципы доказательных клинических рекомендаций является основной причиной существующего расхождения между тем, что детально изучено и хорошо известно, и тем, что реально осуществляется в клинической практике. Такая ситуация широко распространена и приводит к тому, что назначенное лечение дает противоречивые результаты. Повсеместное использование неэффективных методов лечения рассматривается как одна из главных причин высокой распространенности БНС в популяции [6, 9].

N.A. Scott и соавт. [10] опубликовали систематический обзор 14 клинических исследований, посвященных приме-

нению формальных клинических рекомендаций у больных с БНС в общемедицинской практике. Во всех исследованиях проводилось сопоставление знания врачами основных принципов национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БНС и реально осуществляемых подходов. Опрос семейных врачей показал, что в целом они информированы об основных направлениях этих рекомендаций. Однако выявлены реальные расхождения с практическими результатами. По данным P.V. Bishop и P.C. Wing [11], около 40% врачей и 25% физиотерапевтов не были осведомлены о концепции «красных флажков» и, соответственно, не оценивали наличие этих симптомов при обследовании пациентов. От 6 до 45% врачей не рассматривали наличие у пациента неврологического дефицита, в том числе седловидной анестезии, как повод для направления его к специалисту или госпитализации [10]. От 21 до 28% врачей избыточно часто прибегали к методам нейровизуализации для диагностики причин БНС [10]. Отмечено, что адекватное использование диагностических процедур чаще наблюдалось при хронической БНС, чем при острой.

В разных исследованиях установлено, что до 43% врачей и 24% физиотерапевтов не обеспечивают пациентов необходимой информацией о стиле жизни, пользе физической активности, необходимости возврата к трудовой деятельности и ограничения постельного режима. В целом большинство врачей следуют рекомендациям по применению НПВП, ацетаминофена при острой БНС. Между тем, как показали опросы, от 4 до 45% врачей назначают больным с острой БНС пероральные ГК [10]. Часто при БНС используются физиотерапевтические методы, несмотря на рекомендации ограничивать их применение ввиду низкой эффективности, особенно при хроническом течении заболевания. Почти 30% врачей направляют больных на мануальную

терапию. В противоречии с рекомендациями также находится практика частого назначения чрескожной электрической стимуляции нервов и ультразвуковых методов, поскольку врачи считают их эффективными, а 4 из 5 опрошенных физиотерапевтов рекомендуют спинальную иммобилизацию при острой БНС. Более того, только 21% врачей и 55% физиотерапевтов справедливо полагают, что акупунктура — неадекватный метод лечения [11]. Систематический анализ паттернов диагностики и лечения пациентов с острой БНС убедительно показывает, что зачастую их ведение осуществляется неправильно и требуется более широкое обсуждение методов, польза которых доказана в клинических исследованиях.

Мышечные релаксанты в лечении боли в спине

В большинстве современных клинических рекомендаций представлены мышечные релаксанты (миорелаксанты), которые должны быть применены в случаях, если простые анальгетики (парацетамол), НПВП или комбинированные и опиоидные анальгетики не обеспечивают достаточного обезболивания [12]. Несмотря на широкое использование миорелаксантов при БНС, недостаточно информации об их клинических преимуществах. Между тем убедительно доказано, что миорелаксанты характеризуются значительным обезболивающим эффектом при краткосрочной терапии острой БНС [13].

Термин «мышечные релаксанты» подразумевает лекарственные средства, позволяющие достигнуть обратимой релаксации скелетных мышц. Препараты, обладающие миорелаксирующим действием, составляют гетерогенную по химической структуре группу с разными молекулярными мишенями. В зависимости от механизма действия миорелаксанты можно подразделить на две группы: 1) действующие на спастичность путем влияния на верхние мотонейроны (центрально действующие миорелаксанты) и 2) влияющие на мышечный тонус путем действия на периферические мышечно-скелетные элементы (периферически действующие миорелаксанты). По клиническим эффектам эти препараты подразделяют также на две категории: антиспастические миорелаксанты, чаще используемые для лечения таких состояний, как детский церебральный паралич, рассеянный склероз, и спазмолитические агенты, применяемые при мышечно-скелетных болевых синдромах [14].

Миорелаксанты часто назначаются практикующими врачами. Анализ данных о препаратах, выписанных для терапии неспецифической БНС, показал, что миорелаксанты составляют 18,5% всех назначений, тогда как на НПВП в целом приходится 16,5%, а на ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ) — 10% [15]. Миорелаксанты часто выписывают пациентам не только с мышечно-скелетными болевыми синдромами, но и с фибромиалгией, головной болью напряжения и миофасциальной болью. Основная цель терапии в этих случаях — борьба с болью и купирование симптомов мышечного напряжения.

Оценка клинических эффектов миорелаксантов сопряжена с определенными трудностями, поскольку доказательства их эффективности основаны в некоторых случаях на методологически несовершенных исследованиях. Тем не менее систематические обзоры и метаанализы содержат убедительные данные, свидетельствующие об эффективно-

сти миорелаксантов для краткосрочного обезболивания при острой БНС, когда НПВП или ацетаминофен не дают желаемого результата или плохо переносятся [16, 17]. Это справедливо и для небензодиазепиновых миорелаксантов, которые в сравнении с плацебо при применении в целом до 14 дней эффективно облегчали боль, мышечные спазмы, улучшали функциональную активность. Более того, в ряде исследований показано преимущество их использования как адьювантных анальгетиков в комбинации с НПВП [16]. Такая комбинация приводит к более быстрому восстановлению функциональной активности, при этом не повышается риск побочных эффектов обоих классов препаратов. Однако количество доказательных исследований, в которых показана польза миорелаксантов при хронической БНС, весьма ограничено [16].

С.А. Shaheed и соавт. [18] опубликовали обзор 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности миорелаксантов в лечении БНС. В большинстве этих исследований продемонстрировано анальгетическое действие миорелаксантов в отличие от плацебо.

Поскольку имеется весьма ограниченное количество сравнительных исследований различных миорелаксантов, выбор конкретного препарата является затруднительным. В ряде случаев можно опираться на спектр побочных эффектов лекарственного средства. Например, седативные свойства тизанидина и циклобензаприна могут быть полезны у пациентов с инсомнией, вызванной тяжелыми мышечными спазмами. В то же время в большинстве случаев побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как слабость, головокружение и сонливость, являются существенным негативным фактором, ограничивающим применение этих препаратов. Важно помнить, что частота побочных эффектов неодинакова у различных миорелаксантов, поэтому выбор препарата должен также основываться на таких критериях, как профиль побочных эффектов, предпочтения пациента, потенциал формирования зависимости и возможные лекарственные взаимодействия [14, 19].

Толперизон — центрально действующий миорелаксант с анальгетическим эффектом

Толперизон — дериват пиперидина, относится к группе центрально действующих миорелаксантов и много лет используется в Европе и Азии при лечении болезненного мышечного спазма различной этиологии. Толперизон (толперизона гидрохлорид) синтезирован в начале 1956 г. J. Porszasz и K. Nador. Уже в 1958 г. была проведена фармакологическая оценка его центрального антитабачного действия, а позже показана активность в отношении блокады интернейронов в экспериментах на кошках и крысах. Эти эксперименты продемонстрировали, что толперизон является специфическим ингибитором центральных мультинейронных синапсов, способным нормализовать гиперрефлексию, вызванную внутривенным введением стрихнина, который блокирует ингибиторные нейроны в сером веществе спинного мозга [20]. Основные фармакологические эффекты толперизона связаны со способностью дозозависимо ингибировать моносинаптические и полисинаптические спинальные рефлексы [20], показано также его локальное анестетическое действие (мембраностабилизирующий эффект) при прерывании спинальных рефлексов у экспериментальных живот-

ных [21]. Мышечный релаксирующий эффект толперизона в отношении спинальных рефлексов был описан S. Farkas и соавт. [22] в 1989 г. Детальный анализ механизмов влияния толперизона на спинальные рефлексы как *in vitro*, так и *in vivo* был проведен P. Kocsis и соавт. [23]. На изолированном препарате спинного мозга регистрировались вызванные потенциалы с вентральных корешков L_v. Под влиянием толперизона и его аналогов, как и лидокаина, наблюдалась дозозависимая депрессия всех компонентов вызванных потенциалов. У децеребрированных крыс и мышей толперизон и его аналоги дозозависимо подавляли мышечный тонус на моделях мышечной ригидности α - и γ -типов. Среди исследованных субстанций только толперизон снижал частоту разрядов мышечных волокон [24]. Долгое время обезболивающее действие препарата связывали исключительно с торможением проведения болевых рефлексов в спинном мозге. Однако в последующем было продемонстрировано, что оно складывается из эффективного ингибирующего влияния на афферентные ноцицептивные потоки в спинной мозг и подавления спинальных рефлексов, а также ингибирования нисходящих ретикулоспинальных проекций.

A. Sakaue и соавт. [25] оценивали степень блокады натриевых каналов на моделях невропатической боли при воздействии различных лекарственных средств: антиконвульсантов карбамазепина и фенитоина, центрально действующих миорелаксантов толперизона, зонизамида и эперизона, локального анестетика лидокаина и агониста опиоидных рецепторов морфина. Анальгетический эффект исследуемых препаратов коррелировал с их способностью блокировать натриевые каналы. Было обнаружено, что толперизон прерывает распространение потенциала действия как на А- так и С-волоконх седалищного нерва крыс [26]. На модели невропатической боли при травматическом повреждении периферического нерва влияние толперизона на температуру гипералгезию и холодовую аллодинию, вызванную различными стимулами, было сходным с таковым фенитоина, механизм действия которого традиционно связывают с блокадой натриевых каналов [27]. Последующий анализ механизмов действия толперизона показал, что он потенциалзависимо снижает проницаемость натрия примерно на 50% и этот эффект полностью обратим. Существует два различных типа Na⁺-каналов: Nav1.6, в основном локализованные на А-волоконх, и Nav1.8, располагающиеся на С-волоконх. Применение толперизона сопровождается быстрой и значительной редуцией потенциала действия как миелинизированных А-волокон, так и немиелинизированных С-волокон [28], что указывает на связь его анальгетических свойств с блокадой вольтаж-зависимых натриевых каналов.

Анальгетический эффект толперизона изучали с помощью метода функциональной нейровизуализации [29]. Электрическая стимуляция передней лапы крысы вызывала массивные активационные реакции в префронтальной коре, угловой извилине, соматосенсорной коре и таламусе, а толперизон практически полностью подавлял эту активацию. Эффект препарата был наиболее выражен в мозговых областях, традиционно участвующих в обработке болевых сигналов.

Толперизона гидрохлорид был введен в клиническую практику в 1960 г. Первые данные о его клиническом использовании появились уже в начале 70-х гг.: была установлена эффективность препарата в отношении мышечного спазма, миотонии и заболеваний периферических артерий

[30]. С этого времени появилось более 130 публикаций, посвященных исследованиям толперизона при различных заболеваниях. Вначале основным показанием для его применения было лечение мышечного гипертонуса. Но уже через несколько лет клинического применения появились публикации о краткосрочных и долгосрочных эффектах толперизона при ревматических, ортопедических, травматологических, неврологических заболеваниях (например, детском церебральном параличе, черепно-мозговой травме, инсульте, рассеянном склерозе и различных формах спинальной травмы). Между тем к этому времени было опубликовано только 7 РКИ [30].

Первое проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ эффективности и безопасности толперизона (в дозе 300 мг в течение 21 дня) при болезненных мышечных спазмах проведено H.G. Pratzel и соавт. [20]. Были продемонстрированы его эффективность и отсутствие побочных эффектов, характерных для центрально действующих миорелаксантов. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ подтверждены эффективность и хорошая переносимость толперизона в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 12 нед [31]. Эффективность и безопасность толперизона (300–900 мг/сут, 12 нед) у больных с постинсультной спастичностью отметили также P. Stamenova и соавт. [32]. Примерно у 78,3% пациентов, получавших толперизон, против 45% пациентов группы плацебо наблюдалось уменьшение показателей по крайней мере на 1 балл по шкале спастичности Эшворта ($p < 0,0001$). При этом побочные эффекты в основной группе возникали реже, чем в контрольной. Авторы предположили, что индивидуальная титрация позволяет использовать более высокие дозы препарата, чем максимально рекомендуемые (450 мг/сут), и это может обеспечить более выраженный эффект.

В проспективном открытом исследовании 920 пациентов с болезненными мышечными спазмами, связанными с дегенеративными или воспалительными состояниями, проведенном в 174 ортопедических центрах, было показано, что лечение толперизоном (150 мг 3 раза в день, 7 дней) эффективно влияло на основные клинические показатели и ассоциировалось с улучшением по шкале Ликерта ($p < 0,0001$). Отсутствие седации констатировано у всех пациентов, а частота таких побочных эффектов, как тошнота и желудочно-кишечный дискомфорт, составила менее 2% [33]. В мультицентровом РКИ 250 пациентов с болезненными мышечными спазмами при острой и рецидивирующей БНС получали толперизон в дозе 150 мг 3 раза в день [34]. Авторы показали влияние препарата не только на субъективные характеристики (интенсивность боли в покое и при движении), но и на объективные паттерны ходьбы. Выбор оптимальной дозы толперизона в значительной мере зависит от клинической ситуации и конкретного заболевания. Это связано не только с широким диапазоном используемых доз в клинических исследованиях (150–900 мг/сут), но и со значительной межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетики препарата [30].

Помимо постинсультной боли, невропатии и болезненных мышечных спазмов, толперизон с успехом применяется и при других клинических состояниях — невропатической боли, заболеваниях периферических сосудов, рассеянном склерозе, головной боли напряжения и миотонии, о чем свидетельствуют данные литературы. И хотя различные

методологические ограничения делают затруднительной окончательную оценку этих данных, тем не менее отчетливый клинический эффект и хорошая переносимость препарата показаны в большинстве исследований.

Суммируя данные клинических исследований толперизона, можно отметить, что препарат хорошо переносится. Среди наиболее частых побочных эффектов описываются общая слабость, утомляемость, мышечная боль и головокружение. Их незначительная выраженность, как правило, не приводит к отмене препарата [30]. В литературе имеются указания всего на 13 случаев более серьезных побочных эффектов, таких как аллергические реакции на толперизон [28]. Как правило, они наблюдались у пациентов с хронической мышечно-скелетной болью.

В 2013 г. завершен проспективный многоцентровой открытый несравнительный фармако-эпидемиологический наблюдательный проект по изучению применения толперизона в реальной клинической практике [35]. В исследование были включены данные 35 383 пациентов из 2090 лечебно-профилактических учреждений. Всего зарегистрировано 6603 нежелательных явления (19% случаев). У 84,48% пациентов они расценены как легкие. Наряду с этим показана высокая эффективность толперизона при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. При этом не зафиксировано клинически значимого увеличения числа побочных эффектов при одновременном использовании толперизона с НПВП.

Толперизон широко применяется для лечения патологического мышечного гипертонуса (спастичности) и связанной с ним боли. Толперизон — центрально действующий миорелаксант, который блокирует активность спинальных

моносинаптических сегментарных рефлексов, ингибируя афферентный ноцицептивный поток к спинному мозгу и нисходящие ретикулоспинальные проекции. Толперизон препятствует распространению потенциалов действия как на миелинизированных А-волокнах, так и на немиелинизированных С-волокнах. Наряду с этим он оказывает специфическое ингибиторное влияние на вольтаж-зависимые натриевые каналы, ассоциированные с ноцицепцией, что определяет его анальгетическую активность. Центральные механизмы действия толперизона подтверждаются данными о его влиянии на эффекты активации ключевых зон мозга, вовлеченных в обработку болевых сигналов.

Клинические исследования толперизона демонстрируют его высокую эффективность у пациентов с болезненными мышечными спазмами различной этиологии: с детским церебральным параличом, постинсультными состояниями, рассеянным склерозом, черепно-мозговой и спинальной травмой и др.

Анализ спектра побочных реакций показывает высокий уровень безопасности толперизона, поскольку в большинстве исследований при его использовании зафиксирована значительно более низкая частота типичных побочных эффектов в сравнении с другими центрально действующими миорелаксантами. Благодаря этому толперизон занимает ведущее место в лечении различных болевых синдромов.

В нашей стране зарегистрирован препарат Калмирекс (толперизона гидрохлорид — 100 мг, лидокаина гидрохлорид — 2,5 мг) в виде раствора для внутримышечного и внутривенного введения №5 и №10. В ближайшее время Калмирекс будет доступен и в пероральной форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):761-75.
2. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):65-71. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Management of patients with back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):65-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-120
3. Woolf AD, Pleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56. Epub 2003 Nov 14.
4. Nyiendo J, Haas M, Goldberg B, Sexton G. Pain, disability, and satisfaction outcomes and predictors of outcomes: A practice-based study of chronic low back pain patients attending primary care and chiropractic physicians. *J Manipulative Physiol Ther*. 2001 Sep;24(7):433-9.
5. Werner EL, Ihlebaek C, Skouen JS, Laerum E. Beliefs about low back pain in the Norwegian general population: Are they related to pain experiences and health professionals? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Aug 1;30(15):1770-6.
6. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p.]
7. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169-91.
8. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
9. Rossignol M, Abenhaim L, Bonvalot Y, et al. Should the gap be filled between guidelines and actual practice for management of low back pain in primary care? The Quebec experience. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Dec 15;21(24):2893-8.
10. NA Scott, C Moga, C Harstall. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manag*. 2010 Nov-Dec; 15(6):392-400.
11. Bishop PB, Wing PC. Compliance with clinical practice guidelines in family physicians managing worker's compensation board patients with acute lower back pain. *Spine J*. 2003 Nov-Dec;3(6):442-50.
12. Waddell G, McIntosh A, Hutchinson A, et al. Low back pain evidence review Royal College of General Practitioners. www.chiro.org/LINKS/GUIDELINES/FULL/Royal_College/index.html
13. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Sep 1; 28(17):1978-92.
14. See S, Ginzburg R. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1; 78(3):365-70.
15. Luo X, Pietrobon R, Curtis LH, Hey LA. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants for back pain in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Dec 1; 29(23):E531-7.
16. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252.
17. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Aug;28(2):140-75.
18. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
19. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther*. 2005 Mar-Apr;12(2):151-71.
20. 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 Oct;67(2-3):417-25.
21. Tekes K. Basic Aspects of the Pharmacodynamics of Tolperisone, A Widely Applicable Centrally Acting Muscle Relaxant. *Open Med Chem J*. 2014 Jul 11;8:17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017. eCollection 2014.
22. Farkas S, Tarnawa I, Berzsenyi P. Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study. *Neuropharmacology*. 1989 Feb;28(2):161-73.
23. Kocsis P, Farkas S, Fodor L, et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec;315(3):1237-46. Epub 2005 Aug 26.
24. Sakitama K, Ozawa Y, Aoto N, et al. Pharmacological properties of NK433, a new centrally acting muscle relaxant. *Eur J Pharmacol*. 1995 Jan 24;273(1-2):47-56.
25. Sakaue A, Honda M, Tanabe M, Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice. *J Pharmacol Sci*. 2004 Jun;95(2):181-8.
26. Quasthoff S, Pojer C, Mori A, et al. No blocking effects of the pentapeptide QYNAD on Na⁺ channel subtypes expressed in Xenopus oocytes or action potential conduction in isolated rat sural nerve. *Neurosci Lett*. 2003 Dec 4;352(2):93-6.
27. Patel KS, Sachdeva PD. Centrally Mediated Anti-Hyperalgesic and Anti-Allodynic Effect of Tolperisone in Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain. *JPSBR*. 2013;3(4):122-126.
28. Goldin AL. Diversity of mammalian voltage-gated sodium channels. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Apr 30;868:38-50.
29. Kocsis P, Gajari D, Deli L, et al. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an phMRI BOLD study. *Brain Res Bull*. 2013 Oct;99:34-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.09.008. Epub 2013 Oct 4.
30. Quasthoff S, Mückel 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 Summer;14(2):107-19. doi: 10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x.
31. Melka A, Tekle-Haimanot R, Lambien F. Symptomatic treatment of neurolathyrism with tolperisone HCL (Mydocalm): a randomized double blind and placebo controlled drug trial. *Ethiop Med J*. 1997 Apr;35(2):77-91.
32. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12(6):453-61.
33. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
34. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115. Epub 2012 May 31.
35. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(12):104-9. [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. The results of the international pharmaco-epidemiological observational project on the use of midokalm for the treatment of pain accompanied by muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9. (In Russ.)].

Поступила 4.05.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.