

Циклобензаприн: новые возможности фармакотерапии боли в спине. Закключение Совета экспертов

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: АКАДЕМИК РАН Д.М.Н., ПРОФ. Н.Н. ЯХНО¹

ЧЛЕНЫ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ: Д.М.Н., ПРОФЕССОР А.В. АМЕЛИН²,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР Л.Р. АХМАДЬЕВА³, Д.М.Н., ПРОФЕССОР Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ²,
Д.М.Н. ПРОФЕССОР Ю.Н. БЫКОВ⁴, Д.М.Н., ПРОФЕССОР О.В. ВОРОБЬЕВА¹,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР Л.И. ВОЛКОВА⁵, К.М.Н. О.С. ДАВЫДОВ⁶, Д.М.Н., ПРОФЕССОР А.Б. ДАНИЛОВ¹,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР Ф.И. ДЕВЛИКАМОВА⁷, К.М.Н. О.В. ДОРОНИНА⁸,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР Д.А. ИСКРА⁹, Д.М.Н., ПРОФЕССОР П.Р. КАМЧАТНОВ¹⁰,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР Ю.В. КАРАКУЛОВА¹¹, Д.М.Н., ПРОФЕССОР М.А. КУКУШКИН⁶,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР О.В. КУРУШИНА¹², Д.М.Н., ПРОФЕССОР В.А. ПАРФЕНОВ¹,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР И.Е. ПОВЕРЕННОВА¹³, Д.М.Н., ПРОФЕССОР А.П. РАЧИН¹⁴,
К.М.Н. ДОЦЕНТ М.В. ЧУРЮКАНОВ¹, Д.М.Н., ПРОФЕССОР В.А. ШИРОКОВ¹⁵,
Д.М.Н., ПРОФЕССОР Э.З. ЯКУПОВ¹⁶

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Российская Федерация, г. Москва

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Уфа

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Иркутск

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Екатеринбург

⁶Федеральное государственное научное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российская Федерация, г. Москва

⁷Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Казань

⁸Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Новосибирск

⁹Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

¹⁰Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Москва

¹¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Пермь

¹²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Волгоград

¹³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Самара

¹⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Москва

¹⁵Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора Российская Федерация, Московская область, г. Мытищи

¹⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российская Федерация, г. Казань

Cyclobenzaprine: new option for pharmacological therapy of back pain.

Expert panel opinion

CHAIRMAN: ACADEMICIAN N.N. YAKHNO

EXPERT COUNCIL MEMBERS: A.V. AMELIN, L.R. AKHMADEEVA, E.R. BARANTSEVICH, YU.N. BYKOV, O.V. VOROBYEVA, L.I. VOLKOVA, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, F.I. DEVLIKAMOVA, O.V. DORONINA, D.A. ISKRA, P.R. KAMCHATNOV, YU.V. KARAKULOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.V. KURUSHINA, V.A. PARFENOV, I.E. POVERENNOVA, A.P. RACHIN, M.V. CHURYUKANOV, V.A. SHIROKOV, E.Z. YAKUPOV

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) Russian Federation, Moscow

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Training Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Russian Federation, Saint-Petersburg

³Federal State Budget Educational Institution of Higher Training Bashkir State medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Ufa

⁴Federal State Budget Educational Institution of Higher Training Irkutsk State medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Irkutsk

⁵Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Ekaterinburg

⁶Federal state scientific budget institution "Institute of Pathology and Pathophysiology" Russian Federation, Moscow

⁷Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, Kazan

⁸Federal State Budget Educational Institution of Higher Training Novosibirsk State medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Novosibirsk

⁹Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation Russian Federation, Saint-Petersburg

¹⁰Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Moscow

¹¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Training Perm State medical university n.a. acad. E.A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Perm

¹²Federal State Budget Educational Institution of Higher Training Volgograd State medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, Volgograd

¹³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, Samara

¹⁴Federal State Budgetary Institution "National medical research center of rehabilitation and curortology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, Moscow

¹⁵Federal budgetary research institution "Federal research center of hygiene n.a. F.F. Erisman" Russian Federation, Moscow region, Mytitschi

¹⁶Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, Kazan

Общие вопросы боли в спине

Неспецифическая боль в спине (НБС), или скелетно-мышечная боль (СМБ) в спине, представляет наиболее частую (до 90%) причину как острых [1], так и хронических болей в спине [2]. Согласно недавним данным ВОЗ, НБС и болью в шее страдают 570 и 222 млн человек в мире соответственно, что делает их ведущими причинами временной нетрудоспособности среди заболеваний костно-мышечной системы [3]. Согласно данным J. Hartvigsen и соавт., медианная распространенность НБС в течение 1 года составляет 37% мирового населения. Наиболее широко боль в спине распространена в странах с высоким доходом по сравнению со странами с низким и средним доходом [4]. Отмечено, что у 13–20% пациентов НБС принимает хроническое течение, что значительно снижает качество жизни пациентов и увеличивает экономическое бремя страдания, а рецидивы НБС наблюдаются в течение года у 1 из 3 пациентов [5, 6].

По данным Росстата, на 2020 г. в России было зафиксировано 17,6 млн жителей с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс МКБ-10), в том числе 3,7 млн жителей с диагнозом, установленным впервые в жизни [7]. Пациенты, страдающие СМБ, состав-

ляют значительную долю лиц, обращающихся к врачам различных медицинских специальностей. Так, по данным опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, из 1300 пациентов 24,9% обратились в связи с болью в спине [8]. В России и странах СНГ на приеме ревматолога эти пациенты составляют свыше 90%, невролога — 54,2%, травматолога — 60,0%, врача общей практики — 34,3% [9]. В России боль в спине занимает второе место по количеству дней нетрудоспособности среди всех болезней [10].

В качестве анатомической причины НБС выделяют поражение фасеточных суставов, дисфункцию или поражение крестцово-подвздошного сочленения, протрузию или экструзию межпозвонкового диска, миофасциальный или мышечно-тонический синдром, при этом во многих случаях имеется сочетание нескольких причин, и у большинства больных имеется миофасциальный синдром [11]. Выяснение конкретной анатомической причины боли не всегда возможно и чаще всего не является целесообразным в клинической практике при острой НБС, потому что требует существенной дополнительной нагрузки на систему здравоохранения, подготовленных специалистов и не влияет на исход заболевания, который в большинстве случаев благоприятен [1, 2, 11].

НБС определяется как дорсалгия, при локализации в шее как цервикалгия (боль в шее), в грудном отделе как торакалгия, в пояснице как люмбагия, СМБ в виде миофасциального синдрома отмечается и у многих пациентов с дискогенной радикулопатией, или ишиасом [11]. Значительная роль в патогенезе НБС отводится мышечному спазму [9]. Дисфункция ноцицептивной и антиноцицептивной систем, которая развивается как результат периферической и центральной сенситизации, является важным фактором хронизации СМБ [12, 13]. Эмоциональные расстройства (депрессия и тревога) и личностные особенности способствуют развитию хронической НБС [3, 11, 14, 15].

Подходы к терапии НБС внедрены в российскую и международную клиническую практику и закреплены в ряде согласительных документов. Так, под эгидой Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ) разработаны междисциплинарный консенсус «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли» (2016 г.) и клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» (2021 г.) [16, 17]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии терапии НБС. В соответствии с клиническими рекомендациями 2021 г. НПВП и миорелаксанты центрального действия рекомендованы всем пациентам с острой НБС. Учитывая эффективность миорелаксантов для лечения НБС, рекомендация назначения миорелаксантов наряду с НПВП в первой линии терапии является оправданной.

Аналогичных позиций придерживаются Американская коллегия терапевтов, которая рекомендует НПВП и миорелаксанты центрального действия для лечения острой боли в спине, и Европейская рабочая группа по разработке рекомендаций по лечению острой НБС, которая говорит об использовании НПВП в качестве средств первой линии терапии и миорелаксантов в качестве препаратов второй линии [18, 19]. Российский междисциплинарный консенсус определяет также целевые показатели эффективности терапии СМБ: минимально значимым «ответом» считается уменьшение боли $\geq 20\%$ от исходного уровня, хорошим «ответом» — уменьшение боли на $\geq 50\%$ [16].

Миорелаксанты при лечении боли в спине

До недавнего времени миорелаксанты центрального действия в России были представлены 3 препаратами: баклофеном, тизанидином и толперизоном. Баклофен — производное гамма-аминомасляной кислоты, показан для лечения спастичности на фоне органических поражений центральной нервной системы (ЦНС) и не показан для лечения НБС, требует титрации дозы, а также имеет ряд побочных эффектов [20]. Тизанидин — агонист α_2 -адренорецепторов, показан для лечения мышечного спазма при НБС и боли в шее, а также для лечения спастичности при органических поражениях ЦНС. Тизанидин обладает узким терапевтическим диапазоном, требует тщательного подбора дозы и может вызывать ряд побочных реакций, таких как снижение артериального давления и синдром «отмены» [21]. Толперизон обеспечивает дозозависимую блокаду потенциалзависимых натриевых каналов ноцицептивных нейронов, уменьшая амплитуду и частоту потенциалов действия. Продemonстрирован ингибирующий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы, что позволяет предполагать, что толперизон может

также подавлять высвобождение нейромедиаторов. Толперизон показан для лечения спастичности на фоне инсульта и для лечения миофасциального болевого синдрома (в том числе мышечного спазма при дорсопатиях) [22].

В 2022 г. в России для лечения болезненного патологически повышенного тонуса и спазма поперечнополосатой мускулатуры при дорсопатии, дорсалгии, цервикалгии, люмбагии, торакалгии, ишиасе у взрослых и подростков в возрасте 15–18 лет зарегистрирован и выпущен в обращение лекарственный препарат Релоприм (МНН — циклобензаприн) [23]. Циклобензаприн был впервые одобрен в США в 1977 г. для краткосрочного (до 2–3 нед) применения в комплексной терапии мышечного спазма, связанного с острым скелетно-мышечным болевым синдромом, и прочно вошел в клиническую практику в США и некоторых странах Южной Европы [24].

Циклобензаприн структурно схож с амитриптилином и изначально разрабатывался как антидепрессант, однако в существенно больших дозах, чем сейчас используются в качестве миорелаксанта [25]. В отличие от других миорелаксантов центрального действия, циклобензаприн блокирует тоническое возбуждение α -мотонейронов, продуцируемое серотонинергическими нисходящими нейронами. Блокада 5-HT₂-рецепторов является основным механизмом действия циклобензаприна как миорелаксанта [26].

Серотониновые рецепторы 5-HT₂-подтипа, расположенные на телах и дендритах мотонейронов спинного мозга, опосредуют возбуждающее влияние нисходящей стволовой серотонинергической иннервации, а серотониновые рецепторы 5-HT₁-типа — тормозные [27–31].

Циклобензаприн является неселективным антагонистом всего 5-HT₂-подтипа серотониновых рецепторов, с аффинностью к 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- и 5-HT_{2C}-рецептору 29, 154 и 57 нМ соответственно. Помимо этого, циклобензаприн может выступать в роли ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина с аффинностью к соответствующим белкам-переносчикам SERT и NET 108 и 36 нМ соответственно [32].

Циклобензаприн выступает одновременно в роли прямого конкурентного антагониста 5-HT₂- и непрямого агониста 5-HT₁-рецептора, снижая возбудимость мотонейронов спинного мозга в моно- и полисинаптических рефлексах. Показано, что циклобензаприн снижает тоническую активность как гамма (γ)-, так и альфа (α)-мотонейрона [33]. Таким образом, циклобензаприн устраняет локальный спазм скелетных мышц, возникающий в том числе в сочетании с болевым синдромом, не влияя на функцию мышц.

Циклобензаприн при лечении боли в спине

Показано, что блокада 5-HT₂-рецепторов в стволе головного мозга повышает частоту разряда норадренергических нейронов голубого пятна [34, 35]. Нисходящие проекции голубого пятна устанавливают синаптические контакты на телах нейронов дорсального рога и посредством активации α_2 -адренорецепторов снижают высвобождение субстанции P [36, 37]. Таким образом, синергизм между блокадой 5-HT₂-рецепторов и ингибированием захвата норадреналина определяет анальгетический потенциал циклобензаприна, продемонстрированный в эксперименте на животных [38, 39]. Было показано, что циклобензаприн в дозах, эквивалентных используемым у человека, об-

ладает выраженной анальгетической активностью в моделях как острой боли с температурными раздражителями, так и нейропатической боли (перевязка седалищного нерва). В последнем случае было также показано, что циклобензаприн эффективно влияет на механизмы центральной сенситизации, предотвращая как острую, так и хроническую стресс-индуцированную гипералгезию. Таким образом, механизмы действия циклобензаприна обеспечивают миорелаксирующий эффект в отношении мышц с избыточно повышенным тонусом без влияния на функцию мышц, прямую анальгетическую активность, а также предотвращение центральной сенситизации.

В Кокрейновском обзоре результатов рандомизированных клинических исследований применения миорелаксантов при НБС М. Van Toulдер и соавт. (2003) проанализированы данные 30 исследований. Было показано, что применение миорелаксантов, в том числе циклобензаприна, приводит к быстрому уменьшению боли у пациентов с острой болью в спине. Не было установлено, превосходят ли миорелаксанты по эффективности простые анальгетики или НПВП, ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований этих препаратов [40].

По результатам метаанализа R. Browning и соавт. (2001) пациенты с болью в спине, получавшие циклобензаприн, почти в 5 раз чаще сообщали об улучшении симптомов к 14-му дню по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Величина эффекта была умеренной в отношении всех 5 оцениваемых показателей (локальная боль, мышечный спазм, болезненность при пальпации, диапазон движений и повседневная активность). Эффективность лечения по этим 5 симптомам была наибольшей в первые несколько дней лечения и снижалась после 1-й недели, поэтому циклобензаприн рекомендован для краткосрочного (до 2—3 нед) использования [41].

Российское регистрационное плацебо-контролируемое исследование циклобензаприна проводилось в группе из 240 пациентов с патологически повышенным тонусом и спазмом поперечнополосатой мускулатуры на фоне неспецифической боли в шее и нижней части спины. Пациентам назначался циклобензаприн в дозе 10 мг/сут или плацебо в течение 14 дней (рандомизация проводилась в соотношении 1:1), пациенты в режиме «по требованию» могли принимать НПВП — Ибупрофен в дозе до 1200 мг/сут. Показано, что доля пациентов с ответом на терапию циклобензаприном к концу 1-й недели лечения составила 56,7%, а к концу 2-й недели — 90%. Для сравнения в группе плацебо этот показатель составил 10 и 20% соответственно. Доля пациентов с самооценкой эффективности лечения по 5-балльной шкале как «Отлично», «Очень хорошо» и «Хорошо» к концу 1-й и 2-й недель в группе циклобензаприна составила 93,3 и 96,7% соответственно. В группе плацебо этот показатель составил 55 и 62,5% соответственно. В группе пациентов, получавших терапию циклобензаприном, отмечалась значительно меньшая, по сравнению с группой плацебо, потребность в приеме ибупрофена. Во всех случаях различия между циклобензаприном и плацебо были статистически значимы ($p < 0,0001$). По аналогии с этим объективная оценка эффективности лечения, проводимая врачом-исследователем по 5-балльной шкале (оцененная как «Заметное улучшение» и «Умеренное улучшение»), в группе циклобензаприна к концу 2-й и 3-й недель составила 86,6 и 95% соответственно. В группе плацебо этот показатель составил 27,5 и 50% соответственно. Во всех слу-

чаях различия между циклобензаприном и плацебо также были статистически значимы ($p < 0,0001$). В результате внутригрупповых сравнений выраженности болевого синдрома по опроснику Освестри отмечено снижение этого показателя с $36,54 \pm 9,91$ баллов (День 0) до $3,88 \pm 5,89$ баллов (День 14). Оценка выраженности боли по шкале Освестри в рамках исследования позволяет утверждать, что клинический ответ на лечение циклобензаприном соответствовал критериям «хорошего» клинического ответа (снижение оценки боли $\geq 50\%$). При оценке выраженности клинических симптомов заболевания (мышечного спазма, болезненности, ограничений в движении и повседневной активности) врачом-исследователем до начала лечения циклобензаприном и в конце 2-й недели терапии также отмечались значимые различия, что подтверждает положительную динамику исследуемых показателей при проведении терапии исследуемым препаратом. Во всех случаях различия между циклобензаприном и плацебо были статистически значимыми ($p < 0,0001$) [42].

В ряде рандомизированных клинических исследований изучалась возможность применения циклобензаприна при фибромиалгии в дозах от 10 до 40 мг/сут. Эффективность циклобензаприна оценивали в ходе 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 120 пациентов. Среди пациентов, получавших плацебо, из-за недостаточной эффективности 52% выбыли из исследования. Для сравнения, в группе циклобензаприна этот показатель составлял 16%. Показатель выбывания из-за побочных реакций был одинаковым в обеих группах. Пациенты, принимавшие циклобензаприн, отмечали значительное снижение интенсивности боли и улучшение качества сна. Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению усталости, однако не отмечалось влияния на утреннюю скованность. Регресс симптомов фибромиалгии характеризовался значительным снижением общего количества болезненных точек и напряженности мышц [43]. Эти результаты были подтверждены в недавнем клиническом исследовании (2021 г.) применения циклобензаприна в дозах от 2,8 до 5,6 мг у 503 пациентов с фибромиалгией: в результате лечения также отмечено снижение выраженности боли и улучшение качества сна, а также улучшение функциональной активности пациентов [44]. Циклобензаприн с умеренным уровнем доказательности был включен в рекомендации Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) по лечению фибромиалгии [45].

Циклобензаприн в силу структурного сходства с трициклическими антидепрессантами может вызывать редкое, но тяжелое осложнение — серотониновый синдром, поэтому одновременный прием циклобензаприна с ингибиторами моноаминоксидаз (МАО) противопоказан, осторожность следует соблюдать при одновременном приеме с препаратами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов, трамаолом, бупропионом, меперидином, верапамилом.

Наиболее типичными (частота $\geq 3\%$ при приеме препарата циклобензаприна 5 мг и более) побочными реакциями, зарегистрированными при проведении клинических исследований циклобензаприна в дозировке 5 и 10 мг, являлись сонливость, сухость во рту, утомляемость, головная боль.

Частота развития нежелательных реакций носит дозозависимый характер. Частота развития сонливости на фоне применения циклобензаприна в дозе 5 мг 3 раза в день значительно снижалась по сравнению с приемом циклобензаприна в дозе 10 мг 3 раза в день. Частота нежелательных реакций в пострегистрационном исследовании применения циклобензаприна была значительно ниже частоты нежелательных реакций, зарегистрированной в рамках клинических исследований. Риск возникновения побочных реакций может быть увеличен у пациентов пожилого возраста и пациентов с печеночной недостаточностью. Данным группам пациентов следует назначать препарат в начальной дозе 5 мг с постепенным увеличением дозы [23, 24].

Таким образом, циклобензаприн является миорелаксантом центрального действия и широко применяется в мире для лечения НБС (дорсалгия, цервикалгия, торакалгия, люмбагия), а также при дискогенной радикулопатии (ишиасе), сопровождающейся миофасциальным синдромом. Циклобензаприн имеет длительную историю применения в целом ряде стран, обширную доказательную базу клинической эффективности и хорошую переносимость. Миорелаксирующее действие циклобензаприна дополняется его собственным анальгетическим действием, связанным с потенцированием норадренергической нейротрансмиссии на уровне ствола головного мозга. Циклобензаприн способен влиять на механизмы центральной сенситизации, что важно для предотвращения хронизации боли. Обоснованно включение препаратов циклобензаприна в очередной пересмотр клинических рекомендаций по лечению НБС российских профессиональных ассоциаций.

Заключение

1. НБС представляет основную (до 90%) часть случаев болей в спине. Она может быть вызвана поражением фасеточных суставов, дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, экструзией межпозвонкового диска, миофасциальным синдромом, при этом во многих случаях имеется сочетание нескольких причин и у большинства больных имеется миофасциальный синдром, в патогенезе которого предполагается мышечный спазм.

2. Выяснение конкретной анатомической причины боли не всегда возможно, и это не рекомендуется в клинической практике при острой НБС, потому что не влия-

ет на исход заболевания, который в большинстве случаев благоприятный.

3. Миорелаксанты центрального действия включены в зарубежные и отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению НБС.

4. Перечень миорелаксантов центрального действия для приема внутрь в России до недавнего времени был представлен тремя препаратами: баклофеном, тизанидином и толперизоном.

5. В 2022 г. в России зарегистрирован и выпущен в обращение лекарственный препарат Релоприм (МНН — Циклобензаприн). Циклобензаприн действует на уровне ствола мозга, эффективно снижая гиперактивность тонической скелетной мускулатуры и активность возбуждающих нейромедиаторов, вызывая снижение активности α - и γ -мотонейронов. Циклобензаприн обладает собственной анальгетической активностью за счет активации нисходящего ингибирующего влияния норадренергической и серотонинергической систем мозга на нейроны ноцицептивной системы спинного мозга. Циклобензаприн не действует непосредственно на скелетные мышцы или нервно-мышечные синапсы, что обеспечивает сохранение нормальной функции мышц и способствует поддержанию активности пациента, облегчает его реабилитацию и предотвращает хронизацию боли.

6. Циклобензаприн является одним из наиболее хорошо изученных миорелаксантов (в мировой научной литературе имеются описания более 20 рандомизированных клинических исследований циклобензаприна) и включен в ряд зарубежных клинических рекомендаций по лечению НБС. Циклобензаприн имеет благоприятный профиль безопасности, побочные реакции носят дозозависимый характер, а наиболее частыми являются сонливость, сухость во рту, головная боль, утомляемость.

7. Применение циклобензаприна может быть рекомендовано в комплексной терапии болевого синдрома наряду с НПВП или в режиме монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к назначению НПВП у пациентов с НБС для уменьшения выраженности и продолжительности боли, ускорения реабилитации и профилактики хронизации боли.

8. Обоснованно включение циклобензаприна в очередной пересмотр клинических рекомендаций российских профессиональных ассоциаций по лечению НБС (дорсалгия, цервикалгия, торакалгия, люмбагия), а также при дискогенной радикулопатии (ишиасе), сопровождающейся миофасциальным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A., Isaikin A.I., Achkasov E.E., Evzikov G.Yu., Karateev A.E., Khabirov F.A., Shirokov V.A. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11 <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А., Якупов Э.З. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>
3. WHO factsheet Musculoskeletal health 14.07.2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
4. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why

- we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356-2367. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29573870. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
5. Meucci RD, Fassa AG, Muller N, Faria X. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Pública*. 2015;49(73):1-10. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005874>
 6. Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Anna Arthritis Care Res*. 2017;68(11):1688-1694. <https://doi.org/10.1002/acr.22890>
 7. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат; 2021. [Интернет]. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf> Healthcare in Russia. 2021. Statistical compendium. Moscow, Rosstat, 2021 173 p. Available at <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>.
 8. Эрдес Ш.Ф. *Неспецифическая боль в нижней части спины*. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М. 2008;70. Erdes Sh.F. *Non-specific low-back pain*. Clinical recommendations for district physicians and general practitioners. Moscow, 2008, 70 p.
 9. Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013;15(9):95-100. Karateev A.E. Bolezni kostno-myshechnoy sistemy v praktike 2102 vrachev raznykh spetsial'nostey: struktura patologii i mnenie spetsialistov ob effektivnosti NPVP (predvaritel'nye dannye epidemiologicheskogo issledovaniya KORONA-2)//*Consilium Medicum*.-2013.-Vol. 15.-N.9.-P.95-100.
 10. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики РФ». Хроническая боль в спине. Клинические рекомендации. 2014. (painrussia.ru). All-Russian non-profit organization "Association of general practitioners of Russian Federation" Chronic back pain Clinical guideline 2014
 11. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E., Davydov O.S., Danilov A.B., Zhuravleva M.V., Zavadovsky B.V., Kopenkin S.S., Kukishkin M.L., Parfenov V.A., Strakhov M.A., Tyurin V.P., Chichasova N.V., Chorbinskaya S.A. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.)
 12. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>
 13. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, Serhan CN, Ji RR. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain. *Neuron*. 2018;100(6):1292-1311. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.009>
 14. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М. 2010;368. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. Moscow 2010 368 p.
 15. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М. 2018;200. Parfenov V.A. Isaykin A.I. Pain in lumbar area Moscow, 2018 200 p.
 16. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. 2019;23:23.
 17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины». Российское межрегиональное общество по изучению боли 2021 г. Clinical guidelines "Diagnostics and treatment of skeleton-muscular (non-specific) low back pain" Russian interregional society for pain study 2021 https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf
 18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Harris RP, Humphrey LL, Vijan S. Non-invasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28192789. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
 19. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A, Koes B, Laerum E, Malmivaara A; 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;15(suppl 2):169-191. PMID: 16550447; PMCID: PMC3454540. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>
 20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Баклосан», регистрационное удостоверение П N014785/01 от 06.11.09. Instruction for medical use of medicinal product Baclosan P N014785/01 of 06.11.2009
 21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Сирдалуд» регистрационное удостоверение П N012947/01 от 03.08.10. Instruction for medical use of medicinal product Sirdalud P N012947/01 of 03.08.2010
 22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Мидокалм» регистрационное удостоверение P N002409/01 от 09.10.08. Instruction for medical use of medicinal product Midocalm P N002409/01 of 09.10.2008
 23. Общая характеристика лекарственного препарата «Релоприм», регистрационное удостоверение ЛП-№(000677)-(ПГ-РУ) от 11.04.22. Summary of product characteristics of medicinal product Reloprim, marketing authorization LP-№(000677)-(EG-RU) of 11.04.2022
 24. Label FLEXERIL (CYCLOBENZAPRINE HCL) TABLETS. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017821s051b1.pdf
 25. De Lee JC, Rockwood CA. Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. *Current Therapeutic Research*. 1980;27(1):64-74.
 26. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology*. 1996;311(1):29-35. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(96\)00402-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00402-5)
 27. Harvey PJ, Li X, Li Y, Bennett DJ. 5-HT2 receptor activation facilitates a persistent sodium current and repetitive firing in spinal motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury. *J Neurophysiol*. 2006;96(3):1158-1170. Epub 2006 May 17. PMID: 16707714; PMCID: PMC5726401. <https://doi.org/10.1152/jn.01088.2005>
 28. Fauss GNK, Hudson KE, Grau JW. Role of Descending Serotonergic Fibers in the Development of Pathophysiology after Spinal Cord Injury (SCI): Contribution to Chronic Pain, Spasticity, and Autonomic Dysreflexia. *Biological (Basel)*. 2022;11(2):234. PMID: 35205100; PMCID: PMC869318. <https://doi.org/10.3390/biology11020234>
 29. Murray KC, Stephens MJ, Ballou EW, Heckman CJ, Bennett DJ. Motoneuron excitability and muscle spasms are regulated by 5-HT2B and 5-HT2C receptor activity. *J Neurophysiol*. 2011;105(2):731-748. Epub 2010 Oct 27. PMID: 20980537; PMCID: PMC3059173. <https://doi.org/10.1152/jn.00774.2010>
 30. Perrier JF. Modulation of motoneuron activity by serotonin. *Dan Med J*. 2016;63(2):B5204. PMID: 26836802.
 31. Kalinina NA, Zaitsev AV, Vesselkin NP. Different Effects of 5-HT1 and 5-HT2 Receptor Agonists on Excitability Modulation of Motoneurons in Frog Spinal Cord. *J Evol Biochem Phys*. 2019;55:284-292. <https://doi.org/10.1134/S0022093019040045>
 32. Mestres J, Seifert SA, Oprea TI. Linking pharmacology to clinical reports: cyclobenzaprine and its possible association with serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(5):662-665. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21975349; PMCID: PMC3809033. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.177>
 33. Cimolai N. Cyclobenzaprine: a new look at an old pharmacological agent. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2009;2(3):255-263. <https://doi.org/10.1586/ecp.09.5>
 34. Gorea E, Davenne D, Lanfumey L, Chastanet M, Joëlle A. Regulation of noradrenergic coerulean neuronal firing mediated by 5-HT2 receptors: Involvement of the prepositus hypoglossal nucleus. *Neuropharmacology*. 1991;30:12:Part A:1309-1318.
 35. Haddjeri N, et al. Modulation of the α -ring activity of noradrenergic neurons in the rat locus coeruleus by the 5-hydroxytryptamine system. *British Journal of Pharmacology*. 1997;120:865-875.
 36. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015;62(1):31-39. PMID: 25849473; PMCID: PMC4389556. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>
 37. Bonnet F. Mécanisme de l'effet analgésique des agonistes alpha 2 adrénergiques [Mechanisms of the analgesic effect of alpha 2 adrenergic agonists]. *Cah Anesthesiol*. 1994;42(6):723-725. French. PMID: 7767720.
 38. Кузнецова Л.В. и др. Влияние циклобензаприна на острую боль у крыс самцов линии Вистар. *Российский журнал боли*. 2022;20:2:11-15.

- Kuznetsova LV, Karpova MN, Klishina NYu, Kukushkin ML. Effect of cyclobenzaprine on acute pain in Wistar male rats. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(2):11-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022200211>
39. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Клишина Н.Ю., Кукушкин М.Л. Влияние циклобензаприна на динамику развития нейропатического болевого синдрома у самцов крыс линии Вистар. *Российский журнал боли*. 2022;20(3):5-9.
 40. Kuznetsova LV, Karpova MN, Klishina NYu, Kukushkin ML. Effect of cyclobenzaprine on the dynamics of neuropathic pain syndrome development in Wistar male rats. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(3):5-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022200315>
 41. Van Toulender MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;4:CD004252.
 42. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and Back Pain: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1613-1620. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1613>
 43. Отчет о результатах клинического исследования RND071700 Простое слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата Циклобензаприна, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) в терапии пациентов с патологически повышенным тонусом и спазмом поперечнополосатой мускулатуры на фоне неспецифической боли в шее и нижней части спины. 13.04.2020 Clinical Study Report RND071700 Blinded placebo-controlled multicenter randomized efficacy safety tolerability and pharmacokinetic study of Cyclobenzaprin, film-coated tablets 10 mg (JSC AKRIKHIN, Russia) in patients with pathologically increased tonus and spasm of skeletal muscles in non-specific cervical and low back pain 13.04.2020
 44. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*. 1988;31(12):1535-1542. PMID: 3058130. <https://doi.org/10.1002/art.1780311210>
 45. Sullivan G, Kelley M, Iserson A, Peters P, Peters A, Flint C, Gendreau J, Harris H, Vaughn B, Lederman S. Efficacy and Safety of TNX-102 SL (Sublingual Cyclobenzaprine) for the Treatment of Fibromyalgia in the RELIEF Study: Positive Results of a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Presented at the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2021 Annual Meeting Virtual Conference, June 01-04, 2021; Virtual Poster Session I, Wednesday, June 2, 11:00AM-Noon EDT.
 46. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, Mc-Carthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EU-LAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328. Epub 2016 July 4. PMID: 27377815. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>

Поступила 10.01.2023

Received 10.01.2023

Принята к печати 15.01.2023

Accepted 15.01.2023