МІОРЕЛАКСАНТИ в мультимодальному лікуванні болю

Міорелаксанти являють собою досить гетерогенну групу фармацевтичних засобів, яким притаманні різні механізми дії. Зазначені препарати протягом багатьох років успішно використовують у якості терапевтичних інтервенцій такої патології опорно-рухового апарату, як хронічний біль у попереку. А останніми роками їх активно почали долучати до схеми мультимодального лікування болю. До вашої уваги наведено огляд настанов відділу хірургічної освіти регіонального медичного центру Орландо «Muscle relaxants in multimodal pain management», які розроблені з урахуванням результатів найновіших клінічних досліджень та останніх даних наукової літератури.

Міорелаксанти — це препарати, що знижують тонус скелетних м'язів, які можуть скорочувати рухову активність до повної нерухомості. Залежно від механізму дії їх поділяють на дві групи: антиспастичні та спазмолітичні. Антиспастичні (баклофен, дантролен) призначають у разі неврологічних захворювань, які супроводжуються спастичним синдромом (при церебральному паралічі, розсіяному склерозі). Даних щодо ефективності цих засобів при патології опорно-рухового апарату з гострим больовим синдромом наразі немає, тому їх застосування у таких випадках не рекомендоване. Препарати спазмолітичної дії, які використовують при патології опорно-рухового апарату з гострим болем, підрозділяють на бензодіазепінові та небензодіазепінові. Група небензодіазепінових засобів представлена циклобензаприном, тизанідином, каризопродолом, метаксолоном і метокарбамолом (See et al., 2008; Chou et al., 2004). Хоча механізм дії більшості цих препаратів наразі невідомий, але всі вони чинять вплив на ЦНС як інгібітори, що сповільняють чи зупиняють перебіг хімічних реакцій, біохімічних і фізіологічних процесів внаслідок блокування тих чи інших рецепторів, зумовлюючи тим самим седативний ефект. Циклобензаприн належить до трициклічних антидепресантів. Метокарбамол структурно подібний до мефенезину, але механізм його дії достеменно теж невідомий, найімовірніше він інгібує карбоангідразу та може впливати на NMDA-рецептори. Тизанідин є агоністом центральних α2-адренорецепторів. З боку ЦНС найчастіше спостерігаються такі побічні явища, як седативний ефект, запаморочення та ін. Класи та рівні доказовості досліджень, а також рекомендації згідно з рівнем доказовості наведено в таблицях 1 і 2 відповідно.

Циклобензаприн

R. Browning et al. (2001) вивчали ефективність циклобензаприну в лікуванні гострого болю в поперековому відділі хребта. Ця робота охоплювала 14 рандомізованих контрольованих досліджень. За результатами вказаного метааналізу, пацієнти, які приймали бензаприн, порівняно з групою плацебо частіше повідомляли про зниження інтенсивності больового синдрому після 14 днів застосування активного препарату (ВШ 4,7; 95 % ДІ 2,7–8,1). Ефект лікування мав помірний характер (0,38–0,58), але позначався на всіх п'яти досліджуваних показниках: локальний біль, м'язовий спазм, чутливість при пальпації, обсяг рухів, щоденна активність. Найвищі показники дієвості препарату спостерігали протягом перших 3 днів терапії з поступовим зниженням ефекту впродовж наступних 1 або 2 тижнів. Так, поліпшення стану константували в одного з трьох пацієнтів. Побічні ефекти, такі як сонливість, запаморочення та сухість слизової оболонки ротової порожнини, фіксували частіше в групі, де застосовували циклобензаприн. Автори наголошують, що більшість досліджень, які ввійшли до зазначеного метааналізу, мали істотні обмеження, а саме: недостатнє маскування даних, неадекватний опис рандомізації, неналежне відтворення критеріїв відбору/включення та ін.

M. Turturro et al. (2003) провели невелике рандомізоване дослідження серед пацієнтів, які потрапили до приймального відділення лікарні з незначними травмами та гострим болем у м'язах, суглобах або кістках. У цьому дослідженні пацієнтів рандомізували в групу прийому ібупрофену з додаванням циклобензаприну і групу прийому лише ібупрофену; препарати застосовували протягом 48 годин від початку надання допомоги хворому. В результаті прийому циклобензаприну та ібупрофену не виявлено більш вираженого зниження інтенсивності больового синдрому порівняно з групою пацієнтів, які використовували тільки ібупрофен. Проте в групі, де приймали циклобензаприн, частіше спостерігали побічні ефекти з боку ЦНС, зокрема надмірну седацію, запаморочення, швидку втомлюваність і дезорієнтацію. B. Friedman et al. (2015) здійснили рандомізоване контрольоване дослідження серед пацієнтів, які потрапили до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на гострий біль у поперековій ділянці хребта. Вони отримували напроксен і були рандомізовані за трьома протоколами: плацебо, циклобензаприн і оксикодон/ацетамінофен. Лікування тривало протягом тижня амбулаторно, ефект

Таблиця 1. Класи та рівні доказовості

Клас доказовості	Визначення
I	Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження
II	Проспективне клінічне дослідження або ретроспективний аналіз достовірних даних уміщує оглядові когортні дослідження, вивчення поширеності та дослідження методом «випадок-контроль»
III	Ретроспективні дослідження поєднують огляд бази даних або реєстру, великі серії кейс-репортів, експертні висновки
Оцінка технології	Технологічне дослідження, яке не належить до будь-якої з вищевказаних категорій. Пристрої оцінюють за параметрами точності, надійності, терапевтичного потенціалу або економічної ефективності
Рівень доказовості	**Визначення**
1-й	Достовірні результати, враховуючи наявну наукову інформацію, зазвичай на підставі даних класу I або доказової сили даних класу II, якщо рандомізоване тестування є недоцільним. І навпаки, суперечливі або низької якості дані класу I можуть бути недостатніми для відповідності рекомендаціям 1-го рівня
2-й	Виправдані відомості, зважаючи на наявні наукові доказові дані та чітко підтверджені думкою експертів. Як правило, відповідають даним класу II або переважно доказовим даним класу III
3-й	Підтверджуються наявними даними, але бракує наукової доказової інформації. Зазвичай відповідають даним класу III. Можуть стати в нагоді для подальшого вивчення та визначення напряму майбутніх клінічних досліджень

Таблиця 2. Рекомендації згідно з рівнем доказовості

Рівень доказовості	Визначення
1-й	Рекомендації відсутні
2-й	• Міорелаксанти спазмолітичної дії ефективніші за плацебо як засіб монотерапії болю в попереку • Прийом препаратів вказаної групи асоційований із поліпшенням стану щодо розширення рухового режиму під час виконання фізичних вправ і відновлення повсякденної фізичної активності • Зазначені засоби знижують інтенсивність больового синдрому в стані спокою та в нічні години
3-й	• Міорелаксанти спазмолітичної дії можуть бути корисними в межах мультимодальної стратегії лікування болю при деяких хірургічних втручаннях, наприклад збільшення молочної залози або лапароскопічна холецистектомія. • Міорелаксанти спазмолітичної дії можна також застосовувати при мультимодальній стратегії лікування болю в пацієнтів із травмою, особливо з множинними переломами ребер

оцінювали за допомогою опитувальника Роланда–Морріса (RMDQ). Як свідчать отримані дані, після 1-го тижня терапії показник за RMDQ у групі плацебо становив 9,8; у групі циклобензаприну — 10,1; тоді як у групі оксикодону/ацетамінофену — 11,1. Міжгрупова різниця щодо середніх показників покращення за RMDQ між групою циклобензаприну проти плацебо — 0,3 (98,3 % ДІ –2,6–3,2; p = 0,77), між групою оксикодону/ацетамінофену порівняно з плацебо — 1,3 (98,3 % ДІ –1,5–4,1; p = 0,28), а між групою оксикодону/ацетамінофену порівняно з циклобензаприном — 0,9 (98,3 % ДІ –2,1–3,9; p = 0,45). Автори підсумували, що додавання до напроксену оксикодону/ацетамінофену або циклобензаприну не впливає на зменшення інтенсивності больового синдрому та не зумовлює покращення функціонального стану пацієнтів із гострим болем у попереку протягом 1-го тижня після отримання травми.

Метокарбамол

Одним із найстаріших препаратів спазмолітичної дії є метокарбамол, який використовують у лікувальній практиці ще з 1950-х років. Вважають, що він чинить вплив на структури спинного мозку, інгібуючи в такий спосіб м'язовий спазм, не впливаючи на нейром'язові синаптичні з'єднання, хоча точний механізм його дії невідомий. S. Tisdale et al. (1975) провели подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження метокарбамолу, порівнюючи його з плацебо, у пацієнтів, які страждали від гострого м'язово-скелетного болю або м'язового спазму травматичного чи запального ґенезу. Загалом до дослідної групи увійшли 180 пацієнтів, які були рандомізовані відповідно до прийому плацебо або медикаментозного засобу. Так, після 48 годин терапії виявлено значну перевагу в групі, де застосовували метокарбамол, проти плацебо. Після вказаного часового інтервалу 76,7 % пацієнтів із групи використання метокарбамолу свідчили про зменшення локального болю, а в групі плацебо подібні зміни щодо покращення спостерігали лише в 42,2 % пацієнтів. У групі прийому метокарбамолу також зазначали зменшення м'язового спазму в 75,6 % осіб і збільшення обсягу рухів — у 72,2 %, тоді як у групі плацебо ці показники становили 43,3 і 56,7 % відповідно. Зрештою 81 % пацієнтів у групі прийому метокарбамолу зазначили, що вони хотіли б застосувати вказаний препарат у разі подібної патології повторно, тоді як у групі плацебо таке бажання висловили лише 47 %.

D. Hidalgo et al. (2005) дослідили застосування метокарбамолу в моделі післяопераційного болю після проведення процедури збільшення молочної залози. Вказане дослідження складалось із двох фаз: перша — всі пацієнти отримували пероральний метокарбамол до оперативного втручання та були рандомізовані на групи, яким проводили та не проводили блокаду міжреберних нервів; а друга — не отримували метокарбамол, але також рандомізовані на групи з проведенням і без проведення блокади міжреберних нервів. У цих групах виявили, що наявність або відсутність процедури нервової блокади жодним чином не позначилась на інтенсивності болю за Візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Натомість прийом метокарбамолу асоційований із нижчими показниками інтенсивності больового синдрому за ВАШ у перші 6 годин після оперативного втручання. За межами цього часового проміжку жодної

різниці не спостерігали. Показники потреби в аналгетиках наркотичної дії не відрізнялись від даних чотирьох груп.

Доступні дані ретроспективного дослідження за участю 150 пацієнтів, яким проводили оперативне втручання з метою первинного протезування кульшового та колінного суглобів (Looke et al., 2013). Піддослідним призначали метокарбамол та ацетамінофен внутрішньовенно ще під час передопераційної підготовки. Отримані дані порівнювали з результатами контрольної групи осіб, які отримували пероральні аналгетики — оксикодон, ацетамінофен і прегабалін. А порівняно з групою, яка приймала пероральні форми аналгетиків до оперативного втручання, у групі, де призначали внутрішньовенну форму метокарбамолу та ацетамінофену, фіксували нижчу потребу в післяопераційних опіоїдних аналгетиках і помітно кращі результати при фізіотерапії, включаючи вищі показники подолання середньої та максимальної дистанцій пішки. O. Ajuhani et al. (2005) здійснили ретроспективне дослідження серед попарно підібраних 100 пацієнтів, які приймали метокарбамол протягом 3 днів після потрапляння до лікарні внаслідок травми. Так, отримані дані свідчили про брак відповідності між прийомом метокарбамолу і середніми показниками інтенсивності болю: 1-й день — коефіцієнт 0,09 (95 % ДІ 20,57–0,75, p = 0,782, модель R2 = 0,43); 2-й — коефіцієнт 0,47 (95 % ДІ 20,15–1,09, p = 0,140, модель R2 = 0,42); 3-й — коефіцієнт 0,51 (95 % ДІ 20,13–1,16, p = 0,117, модель R2 = 0,42). Вчені дійшли висновку, що прийом метокарбамолу не має суттєвого впливу на ефективність контролю больового синдрому протягом перших трьох днів після травмування.

Тизанідин

Тизанідин є агоністом центральних α2-адренорецепторів. B. Hutchinson et al. (1988) опублікували результати двох досліджень, де вивчали вплив тизанідину з додаванням ібупрофену або аспірину. В першому дослідженні одна група пацієнтів отримувала тизанідин з ібупрофеном, а друга — ібупрофен і плацебо. Інтенсивність больового синдрому оцінювали на 3-й і 7-й день відповідно. Було встановлено ефективність позбавлення симптомів в обох групах, проте у групі, де отримували тизанідин, полегшення симптоматики відбувалося раніше. Дані дослідження продемонстрували, що в групі застосування тизанідину спостерігали значно кращий рівень контролю больового синдрому проти групи плацебо, особливо в осіб із помірним і сильним нічним болем, больовим синдромом у стані спокою та тяжкою формою ішіасу (запалення сідничного нерва, причиною якого є здебільшого проблеми в поперековому відділі хребта). Серед пацієнтів, які приймали ібупрофен плюс тизанідин, спостерігали меншу частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з тими, хто застосовували ібупрофен плюс плацебо.

У другому дослідженні пацієнтів рандомізували на групи, які приймали або тизанідин, або плацебо (Hutchinson, 1988). Їм призначали аспірин як знеболюючий засіб у дозуванні 300 мг. Зазначено, що в групі використання тизанідину вживання аспірину було наполовину рідшим явищем, порівнюючи з групою плацебо. В групі застосування тизанідину пацієнти відмічали кращий контроль нічного болю, больового синдрому в спокої та менше обмеження рухів порівняно з групою плацебо. Меншу частоту побічних явищ фіксували з боку ШКТ у групі прийому тизанідину порівняно з плацебо. Це корелює з даними досліджень на тваринах, де також було виявлено протективну дію тизанідину на слизову оболонку ШКТ. A. Pareek et al. (2009) порівнювали ефективність комбінації тизанідину/ацеклофенаку (НПЗП) із монотерапією ацеклофенаком у лікуванні гострого болю в попереку з радіологічно підтвердженими дегенеративними захворюваннями люмбо-сакрального відділу хребта. Комбінація тизанідину та НПЗП значно покращувала результати оцінки болю за ВАШ і призводила до зменшення нічного болю та больового синдрому в стані спокою. Також у пацієнтів, які застосовували тизанідін, відмічалося поліпшення рухливості хребта. У вересні 2016 року провели невелике рандомізоване контрольоване дослідження за участю 70 пацієнтів, яким було проведено планову холецистектомію. Хворих розділили на дві групи — одна приймала тизанідин за 90 хвилин до хірургічного втручання, а друга — плацебо. У групі прийому тизанідину пацієнти потребували нижчих дозувань опіоїдних аналгетиків у післяопераційному періоді, а також коротшого строку перебування в стаціонарі порівняно з групою плацебо. Побічні ефекти тизанідину включали гіпотензію, надмірну седацію та сухість слизової оболонки ротової порожнини.

Одним із можливих побічних ефектів при прийомі тизанідину є гепатотоксичність, тому слід уникати його застосування при порушенні функції печінки, у разі терапії ним обов'язково контролювати показники функціонального стану. А оскільки при синдромі відміни може виникати артеріальна гіпертензія, то при довгостроковому прийомі дозу вказаного засобу потрібно зменшувати поступово.

Бензодіазепіни

Бензодіазепіни, такі як діазепам, є агоністами ГАМК-активованих каналів хлору, що локалізуються у ЦНС. Їх дія викликає седацію, анксіолітичний і протисудомний ефект і міорелаксацію. Як зазначено в Кокранівському огляді, існує декілька досліджень застосування бензодіазепінів при гострому та хронічному болю в поперековому відділі хребта (van Tulder et al., 2003). При гострому болю в цій ділянці бензодіазепіни не мали переваг порівняно з плацебо в короткотривалому зменшенні больового синдрому та загальному покращенні стану, проте мали місце значні побічні ефекти з боку ЦНС (запаморочення, сонливість, дезорієнтація), а при хронічному болю — продемонстрували кращий безпосередній і загальний результат проти плацебо (Cochrane Back Review Group, 2003). За даними одного невеликого якісного дослідження, порівнюючи з іншими міорелаксантами, діазепам чинив слабшу дію, ніж каризопродол у лікуванні м'язового спазму, тоді як в іншому невеликому якісному дослідженні був однаково ефективним порівняно з тизанідином у лікуванні болю, м'язового спазму і покращенні функціонального стану.

Підготував ***Олександр Ячнік***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.surgicalcriticalcare.net