

Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите?

Дубинина Т.В., Кузяков С.Н., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина;
tatiana-dubinina@mail.ru

Contact: Tatiana Dubinina;
tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 26.01.16

В рекомендациях по лечению анкилозирующего спондилита (АС) упоминание о миорелаксантах отсутствует. Тем не менее в амбулаторной практике у 53,1% больных АС миорелаксанты используются для комбинированной терапии в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Отсутствие четких рекомендаций, с одной стороны, делает прием этих лекарств бесконтрольным, а с другой — существенно ограничивает терапевтические возможности.

Цель — изучить краткосрочный эффект и безопасность применения толперизона гидрохлорида (ТГХ, Мидокалм®) у больных АС на фоне групповых занятий лечебной физкультурой (ЛФК).

Материал и методы. В исследование включено 40 больных с достоверным диагнозом АС, в возрасте старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и добровольно согласившихся на участие в исследовании. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в группе I (n=20) пациенты получали НПВП в сочетании с ЛФК, в группе II (n=20) — НПВП, ЛФК и ТГХ в дозе 450 мг/сут. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, активности и функциональным нарушениям. Исходно и после завершения исследования определялись следующие параметры: индексы BASDAI, BASFI, общая оценка активности болезни пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценка эффективности ЛФК пациентом (ЧРШ, где 0 — очень эффективна, 10 — не эффективна), контроль переносимости ТГХ (учет неблагоприятных реакций). Определяли подвижность позвоночника с использованием тестов, входящих в индекс BASMI, и экскурсии грудной клетки.

Результаты и обсуждение. На фоне ЛФК в обеих группах было отмечено достоверное увеличение объема движений ($p < 0,03$) при измерении экскурсии грудной клетки и выполнении модифицированного теста Шобера, уменьшение индекса BASDAI ($p < 0,01$) и индекса BASFI ($p < 0,009$), а также общей оценки активности болезни пациентом ($p < 0,02$) по сравнению с исходным уровнем. При этом в группе II, по данным модифицированного теста Шобера, увеличение подвижности было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе I. Оценка эффективности ЛФК по мнению пациента в группе I за время наблюдения достоверно не изменилась, тогда как в группе II в конце исследования она достоверно увеличилась по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). Достоверных различий в динамике индексов BASDAI и BASFI между группами не было. При выполнении тестов, входящих в индекс BASMI, интенсивный прирост объема движений отмечался после третьего занятия ЛФК. У пациентов группы I он шел скачкообразно, тогда как в группе II — более быстро и равномерно. У больных группы II в ходе исследования серьезных неблагоприятных реакций на фоне приема ТГХ зарегистрировано не было.

Заключение. Включение ТГХ в лечение больных АС способствует повышению эффективности ЛФК. Требуются дальнейшие исследования по применению миорелаксантов, в том числе ТГХ, при АС с целью создания рекомендаций по использованию данного класса препаратов при этом заболевании.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; лечебная физкультура; миорелаксанты; толперизона гидрохлорид; эффективность.

Для ссылки: Дубинина ТВ, Кузяков СН, Сухарева МЛ, Эрдес ШФ. Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите? Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):38-42.

MUSCLE RELAXANTS: ARE THEY NEEDED IN ANKYLOSING SPONDYLITIS?

Dubinina T.V., Kuzyakov S.N., Sukhareva M.L., Erdes Sh.F.

Guidelines for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) lack muscle relaxants. At the same time, the latter are used for combined therapy using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in 53.1% of patients in an outpatient setting. No clear recommendations make the administration of these agents uncontrolled, on the one hand, and substantially restrict therapeutic possibilities, on the other.

Objective: to investigate the short-term effect and safety of using tolperisone hydrochloride (THC, Mydocalm®) in patients with AS during group therapeutic exercise (TE).

Subjects and methods. The investigation included 40 patients aged over 18 years with a valid diagnosis of AS who had been treated at the Clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and agreed to participate in the study. All the patients were randomized in a 1:1 ratio into two groups: 1) 20 patients used NSAIDs in combination with TE; 2) 20 patients received NSAIDs, TE, and THC 450 mg/day. The groups were matched for age, gender, disease duration, and functional impairments. Before and after completion of the investigation, the investigators estimated BASDAI, BASFI, patient-rated numerical pain rating scale (NPRS), patient-rated TE performance scores (NPRS, where 0 (very effective), 10 (ineffective), THC tolerance monitoring (consideration of adverse events). Spinal motility was evaluated using BASMI and chest excursion measurement.

Results and discussion. During TE, both groups showed a significant increase in the volume of movements ($p < 0.03$), when measuring chest excursion and carrying out modified Schober's test, a decrease in BASDAI ($p < 0.01$) and BASFI ($p < 0.009$), as well as a reduction in patient-rated overall disease activity assessment ($p < 0.02$) as compared to the baseline values. At the same time the modified Schober test revealed that the increase in motility was significantly higher in Group 2 than in Group 1 ($p < 0.05$). During the follow-up, the patient-rated evaluation of TE efficiency remained significantly unchanged in Group 1 whereas at the end of the study it significantly increased in Group 2 as compared to the baseline values ($p < 0.01$). There were no significant differences between the groups in the time course of changes in BASDAI and BASFI. When performing the BASMI tests, there was an intensive increment in the volume of movements after the third TE lesson. The increment occurred saltatorily in Group 1, but more rapidly and evenly in Group 2. No serious adverse events were recorded in Group 2 during the investigation.

Conclusion. Incorporation of THC into the treatment of patients with AS contributes to the enhanced efficiency of TE. There is a need for further investigations to study the use of muscle relaxants, including THC, in AS in order to elaborate recommendations on how to administer this class of drugs for this disease.

Key words: ankylosing spondylitis; therapeutic exercises; muscle relaxants, tolperisone hydrochloride; efficacy.

For reference: Dubinina TV, Kuzyakov SN, Sukhareva ML, Erdes ShF. Muscle relaxants: Are they needed in ankylosing spondylitis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):38-42.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-38-42>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Ведущим клиническим симптомом АС является боль в позвоночнике воспалительного ритма с максимальной интенсивностью во второй половине ночи и/или в ранние утренние часы, уменьшающаяся после физических упражнений, часто сопровождающаяся ощущением скованности, наиболее выраженным по утрам и после длительных периодов покоя. Постепенно хронический воспалительный процесс приводит к ограничению подвижности позвоночника, а в тяжелых случаях к формированию его деформаций в виде грудного кифоза. Скорость развития структурных изменений существенно зависит от адекватности реабилитации и медикаментозного лечения [2].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, при выборе тактики лечения АС следует учитывать имеющиеся клинические проявления заболевания, их выраженность, наличие факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояний, а также предпочтения и ожидания больного [3]. При этом основными целями терапии являются контроль за активностью заболевания (уменьшение боли, скованности, утомляемости), сохранение/увеличение функциональных возможностей и замедление развития (предотвращение) структурных повреждений [4].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по оценке спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis international Society — ASAS) основой лечения АС является комбинация нефармакологических и фармакологических методов [5]. Среди всех лекарственных средств, используемых при данном заболевании, лидирующее место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) благодаря их способности обеспечивать эффективное и быстрое уменьшение боли, скованности, улучшение функции суставов и позвоночника. Помимо этого, результаты ряда исследований подтверждают, что НПВП способны также замедлять и рентгенологическое прогрессирование АС за счет подавления костной пролиферации [6]. Однако не у всех больных удается купировать выраженные боль и скованность в позвоночнике и/или суставах с помощью НПВП: многие не могут принимать их длительно в связи с плохой переносимостью, а лечение генно-инженерными биологическими препаратами не всегда доступно. В такой ситуации в клинической практике врачи нередко комбинируют НПВП с миорелаксантами. Эффект данного лечения заключается не только в уменьшении боли и увеличении объема движений, но и в появлении возможности снизить дозу НПВП. Хорошо известно, что чем аккуратнее пациент следует рекомендациям по физической реабилитации, тем лучше его функциональный статус [2].

Сегодня существует достаточная доказательная база, основанная на большом числе рандомизированных клинических исследований и подтверждающая достоверное, по сравнению с плацебо (ПЛ), уменьшение интенсивности острой боли в спине на фоне лечения миорелаксантами [7]. Данные, касающиеся терапии хронической боли этими препаратами, малочисленны, противоречивы и имеют низкую степень доказательности [8, 9]. В рекомендациях ASAS по лечению АС миорелаксанты отсутствуют [5]. Тем не менее, по данным ряда работ, в амбулаторной практике у 53,1% больных АС миорелаксанты используются для комбинированной терапии в сочетании с НПВП, а от 40 до 82,2% пациентов применяют их длительно [10]. Таким образом, в клинической практике сложилась парадоксальная ситуация с использованием этих препаратов при АС. Отсутствие четких рекомендаций, с одной стороны, делает прием этих лекарств бесконтрольным, а с другой — существенно ограничивает терапевтические возможности. В связи с этим мы поставили **цель** — изучить краткосрочный эффект и безопасность применения толперизона гидрохлорида (ТГХ, Мидокалм®) у больных АС на фоне групповых занятий лечебной физкультурой (ЛФК).

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных с достоверным диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [1], в возрасте старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и добровольно согласившихся на участие в исследовании. Все пациенты до (≥ 2 нед) и на всем протяжении исследования получали стабильную дозу НПВП. Применение физиотерапевтического лечения во время исследования не разрешалось. Исходно и после завершения исследования определялись следующие параметры: индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [11], BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [11], общая оценка активности болезни пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценка эффективности ЛФК пациентом по ЧРШ (где 0 — очень эффективна, 10 — не эффективна), контроль переносимости ТГХ (учет неблагоприятных реакций — НР). Определяли также подвижность позвоночника с использованием тестов, входящих в индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [11], и экскурсии грудной клетки. Измерения подвижности позвоночника проводились одним и тем же исследователем, в одно и то же время до и после занятий ЛФК: в начале исследования, затем на протяжении следующих 5 занятий и в конце исследования (10-е занятие). Степень выраженности ограничений оценивалась с использованием трехбалльной шкалы оценки индекса BASMI (0 — легкая степень, 1 — умеренная, 2 — тяжелая) [11]. Комплекс ЛФК состоял из 15 упражнений, направленных на увеличение экскурсии грудной клетки и гибкости позвоночника, выполняемых в группе на ку-

шетках, продолжительностью 30 мин. Частота повторов одного упражнения варьировала от 4 до 8 раз. Занятия ЛФК проводились ежедневно (кроме субботы и воскресенья) в одно и то же время. Каждый пациент проходил 10 занятий ЛФК.

Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в I (n=20) пациенты получали НПВП в сочетании с ЛФК, во II (n=20) — НПВП, ЛФК и ТГХ в дозе 450 мг/сут. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, активности и функциональным нарушениям (см. таблицу).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне ЛФК в обеих группах было отмечено достоверное увеличение экскурсии грудной клетки (рис. 1) и объема движений по результатам модифицированного теста Шобера в сравнении с исходным уровнем (рис. 2), при этом в группе II увеличение подвижности при выполнении модифицированного теста Шобера было более значительным ($p < 0,05$), чем в группе I.

В обеих группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика активности заболевания по индексу BASDAI (рис. 3), при этом достоверных различий между группами получено не было.

Сходные данные были получены и при оценке индекса BASFI, который в конце исследования в I и II группах достоверно уменьшился по сравнению с исходным уровнем: соответственно с 3,8 до 2,4 и с 3,6 до 2,0 балла ($p < 0,009$). Достоверных различий по динамике индекса BASFI между группами не было.

Общая оценка активности болезни пациентом достоверно улучшилась по сравнению с исходным уровнем в обеих группах ($p < 0,02$). В группе II динамика данного показателя была несколько больше, чем в группе I (уменьшение соответственно с 4,6 до 1,8 и с 4,8 до 2,7 балла), однако эти различия недостоверны.

Сравнительная клиническая характеристика больных I и II групп

Параметр	I группа (ЛФК + НПВП; n=20)	II группа (ЛФК+НПВП+ТГХ 450мг/сут; n=20)
Пол, n:		
женщины	4	2
мужчины	16	18
Возраст, годы, М±δ	38,9±17,2	37,6±18,4
Продолжительность заболевания, годы, М±δ	10,9±7,9	9,9±8,4
Активность заболевания (BASDAI), М±δ	4,5±2,2	4,7±1,5
Функциональные нарушения (BASFI), М±δ	3,8±2,4	3,6±2,8
Функциональные нарушения (BASMI), %:		
легкая степень	18	20
умеренная степень	72	80
тяжелая степень	0	0

Увеличение объема движений, оцениваемых с помощью тестов, входящих в индекс BASMI, начиналось после третьего занятия ЛФК. В группе I оно происходило скачкообразно, а в группе II — более быстро и равномерно. Эти различия можно видеть по результатам модифицированного теста Шобера (рис. 4).

Оценка эффективности ЛФК по мнению пациента в группе I за время наблюдения достоверно не изменилась (3,4 и 2,7; $p = 0,2$), тогда как в группе II она существенно повысилась — с 3,6 до 2,1 ($p < 0,01$).

У больных группы II в ходе исследования серьезных НР на фоне приема ТГХ зарегистрировано не было. У двух пациентов потребовалось снижение дозы препарата до 300 мг/сут (на 2-й и 4-й дни лечения соответственно) из-за развития головокружения на фоне применения его в дозе 450 мг/сут.

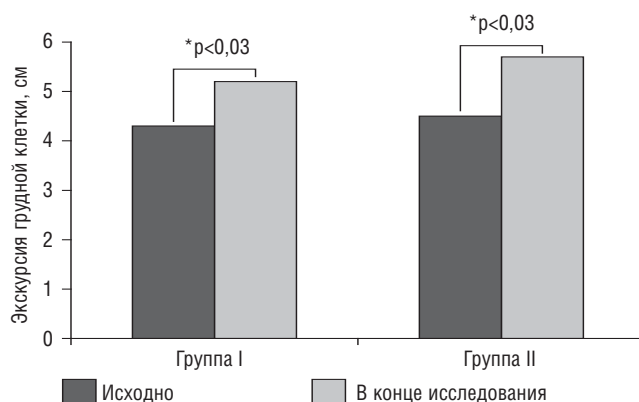


Рис. 1. Динамика экскурсии грудной клетки

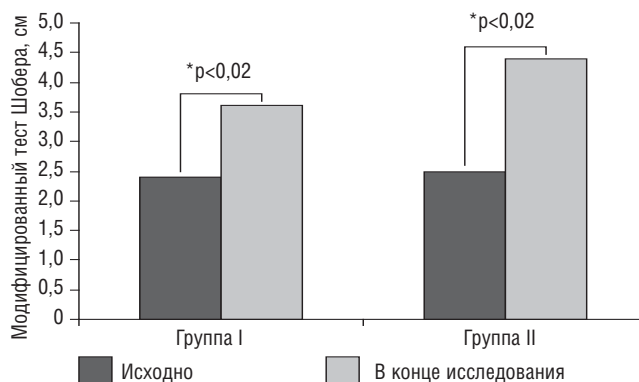


Рис. 2. Динамика результатов модифицированного теста Шобера

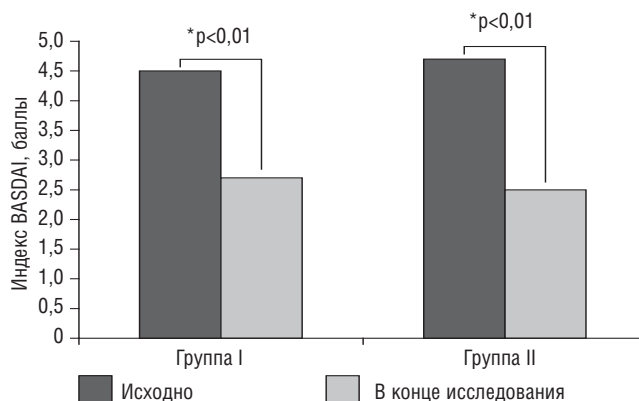


Рис. 3. Динамика индекса BASDAI

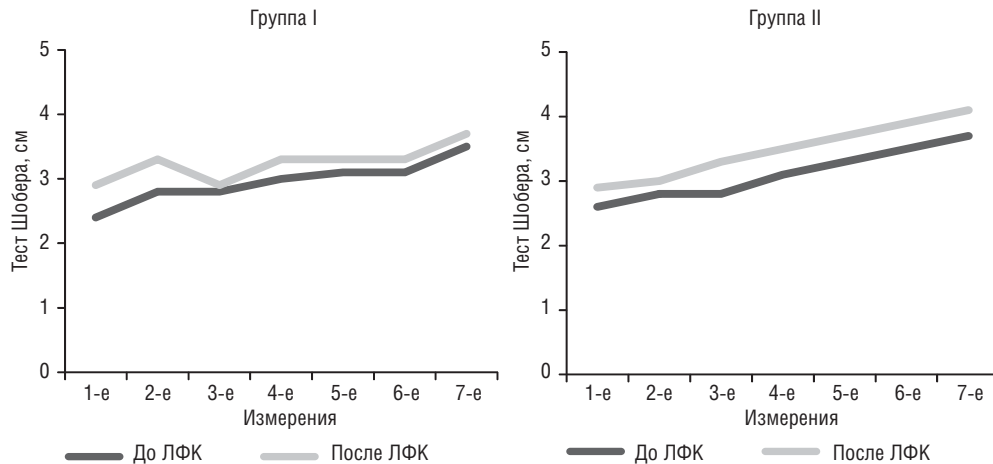


Рис. 4. Динамика объема движений по данным модифицированного теста Шобера

Обсуждение

Согласно ранее проведенным исследованиям, только у 40% больных АС удается достигнуть 40% улучшения по критериям ASAS на фоне использования современных препаратов, купирующих воспаление, включая генно-инженерные биологические препараты [10]. В связи с этим очевидным становится комплексный подход к лечению АС с применением как фармакологических, так и нефармакологических методов терапии.

В целом значение ЛФК, особенно групповой, выполняемой под контролем инструктора, в лечении АС оценивается достаточно высоко, в том числе и самими пациентами, но, несмотря на это, приверженность выполнению ЛФК у больных АС остается низкой [12]. По данным ранее проведенного нами исследования, причины низкой приверженности больных АС занятиям ЛФК связаны с недостатком информации о данном методе лечения, страхом возможного ухудшения состояния здоровья и неверием в ее эффективность. Мы предположили, основываясь на результатах собственной и других работ, что, возможно, когда-то полученный негативный опыт, в том числе на фоне плохого купирования боли в позвоночнике, может способствовать низкой мотивации больных АС к выполнению ЛФК. В связи с этим ЛФК должна подбираться индивидуально с учетом активности заболевания и функциональных способностей пациента, а правильный подбор медикаментозной терапии должен максимально подавлять болевые ощущения.

ТГХ относится к миорелаксантам центрального действия. В течение многих лет он успешно применяется для лечения спастичности при заболеваниях нервной системы, а также в терапии мышечного спазма при заболеваниях опорно-двигательного аппарата более чем в 30 странах мира. Особенностью этого препарата является способность блокировать натриевые каналы. Оказывая мембраностабилизирующее действие, Мидокалм снижает частоту формирования потенциалов действия в ноцицептивных периферических нервных волокнах, тормозит повышенную рефлекторную активность в спинном мозге и подавляет усиленную импульсацию из ретикулярной формации ствола мозга [13]. Согласно результатам нескольких мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, проведенных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP), применение ТГХ не только уменьшает субъективное ощущение боли и увеличивает болевой

порог в мышцах, но и оказывает достоверное положительное влияние на качество жизни больных с болью в спине по сравнению с ПЛ [14]. Необходимо отметить, что работ зарубежных авторов по применению миорелаксантов при АС нет [15], а в отечественной литературе до недавнего времени использование этих препаратов обосновывалось путем экстраполяции данных из исследований по лечению неспецифической боли в спине [2, 16]. В 2013 г. А.П. Ребровым и соавт. [17] были опубликованы первые данные по применению миорелаксанта центрального действия тизанидина при АС в клинической практике. Было показано, что у больных АС совместное применение НПВП и миорелаксанта, используемого даже в минимальных дозах, позволяет достичь лучших результатов, чем монотерапия НПВП, а сама комбинированная терапия удовлетворительно переносится пациентами. Позже эти же авторы представили результаты еще одного исследования, в котором было определено, что у пациентов, получавших трехкомпонентную терапию (комбинация нимесулида 200 мг/сут, тизанидина 4–8 мг/сут и местной формы НПВП), при сопоставимом уменьшении боли отмечалась большая подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем у пациентов, получавших только НПВП [10].

В проведенном нами исследовании получены сходные данные, показавшие значительное снижение активности АС и увеличение подвижности позвоночника на фоне комбинированной терапии, включавшей НПВП, ТГХ и ЛФК. Кроме того, в группе пациентов, получавших ТГХ, объем движений в позвоночнике нарастал более быстро и равномерно, а оценка эффективности ЛФК была достоверно выше, чем в группе сравнения. Следует отметить, что работ, подобных нашей, при АС не проводилось, но такие же данные были получены в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности и безопасности ТГХ у больных с болезненным мышечным спазмом, принимавших данный препарат в дозе 300 мг/сут в комбинации с реабилитационной программой, включавшей ЛФК [14]. В этом исследовании в качестве основного критерия эффективности лечения был выбран болевой порог давления, измеряемый с помощью специального прибора (Pressure Tolerance Meter) в определенных точках туловища и конечностей. Результаты работы показали, что применение ТГХ достоверно лучше, чем ПЛ, снижает ощущение боли. Первые различия между группами лечения и ПЛ были отмечены

уже на 4-й день; постепенно увеличиваясь, они стали статистически достоверными на 10-й и 21-й дни лечения. Общая оценка эффективности лечения пациентом также была выше в группе, получавшей ТГХ.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать следующие предварительные выводы:

1. Включение ТГХ в лечение больных АС способствует повышению эффективности ЛФК.

2. На фоне занятий ЛФК в группе больных, принимавших НПВП в сочетании с ТГХ, увеличение объема движений в позвоночнике (BASMI) было достоверно выше и происходило более быстро и равномерно, чем у больных, получавших только НПВП.

3. Переносимость ТГХ при АС была хорошей. Серьезных НР зарегистрировано не было.

4. Требуются дальнейшие исследования по применению миорелаксантов при АС с целью создания рекомендаций по использованию данного класса препаратов при этом заболевании.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Бельский АГ, Насонов ЕЛ. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника. Русский медицинский журнал. 2003;11(7):379-81 [Belenskii AG, Nasonov EL. Dorsalgia in inflammatory diseases of the spine. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;11(7):379-81 (In Russ.)].
3. Эрлес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
4. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target. Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
5. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
6. Эрлес ШФ, Дубинина ТВ, Лапшина СА и др. Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита. Практическая медицина. 2015;4(89):181-5 [Erdes ShF, Dubinina TV, Lapshina SA, et al. Modern principles of medical therapy ankylosing spondylitis. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015;4(89):181-5 (In Russ.)].
7. 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(7):505-14. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00008
8. Подчуфарова ЕВ. Боль в спине: механизмы развития и лечение. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):47-54 [Podchufarova EV. Back pain: mechanisms of development and treatment. *Sovremennaya Terapiya v Psikhiiatrii i Nevrologii*. 2012;(3):47-54 (In Russ.)].
9. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f
10. Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ, Ребров АП. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2015;9(3):21-5 [Gaidulova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV, Rebrov AP. Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):21-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-21-25
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:i11-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
12. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрлес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187-91 [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):187-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191
13. Солчани Я, Фаркаш Ш. Аналгетическая активность мидокалма дополняет воздействие на мышечный спазм. Качественная клиническая практика. 2003;(1):83-8 [Solcsanyi J, Farkas S. Analgetic activity of mydocalm supplements an influence on myospasm. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2003;(1):83-8 (In Russ.)].
14. 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. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
15. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *The Cochrane Library*. October, 2011. 10.1002/14651858.CD008886.pub2.
16. Бадокин ВВ. Симптоматическая терапия анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2012;6(1):69-74 [Badokin VV. Symptomatic therapy for ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(1):69-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-720
17. Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ. Применение тизанидина (сирдалуд) в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):337-41 [Rebrov AP, Gaidulova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV. The use of tizanidine (sirdalud) in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;21(6):337-41 (In Russ.)].