

Фиксированная комбинация орфенадрина и диклофенака как новые возможности мультимодальной терапии боли и мышечного спазма

А.В. Амелин

*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия*

Резюме

Мышечные релаксанты используются для лечения спастичности, обусловленной поражением центральной нервной системы, и некоторые из них купируют болезненный мышечный спазм. Механизмы релаксации мышц у препаратов этого класса отличаются, что обеспечивает не только различную клиническую эффективность, но разную переносимость. Некоторые релаксанты обладают дополнительными терапевтическими эффектами, позволяющими врачу делать выбор препаратов с учетом сопутствующей у пациента патологии и добиваться лучшей переносимости или повышать эффективность лечения. Орфенадрин зарекомендовал себя за рубежом как эффективное средство лечения боли, сопровождающейся мышечными спазмами, однако российские специалисты плохо знакомы с этим релаксантом и его комбинацией с диклофенаком в составе препарата Неодолпасе для внутривенного использования при лечении острой боли, сопровождающейся мышечным спазмом. В статье предложен обзор публикаций об эффективности и безопасности комбинации орфенадрина с диклофенаком при лечении различных болевых синдромов.

Ключевые слова: боль, мышечные релаксанты, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинации.

Для цитирования: Амелин А.В. Фиксированная комбинация орфенадрина и диклофенака, как новые возможности мультимодальной терапии боли и мышечного спазма. Российский журнал боли, 2019; 17 (4): 50–53. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.41>

Информация об авторах:

Амелин А.В. – <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Автор, ответственный за переписку: Амелин А.В. – e-mail: avamelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

A fixed combination of orphenadrine and diclofenac, as possibilities of multimodal therapy of pain and muscle spasm

A.V. Amelin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Muscle relaxants are used to treat spasticity caused by central nervous system damage. Some of them eliminate painful muscle spasms. There are differences in the mechanisms of action of this class drugs. They vary in clinical efficacy and tolerability. Some central muscle relaxants have additional therapeutic effects. It allows to select the drug considering comorbid and to achieve better tolerance or increase treatment effectiveness. Abroad Orphenadrine has been established as an effective treatment for pain accompanied by muscle spasm. This muscle relaxant with diclofenac in the composition of Neodolpasse for infusion has recently been registered in Russia for the acute vertebrogenic pain syndrome treatment and relieving postoperative pain accompanied by muscle spasm. The article provides a review of publications on the effectiveness and safety of the combination of orphenadrine with diclofenac for various pain syndromes treatment.

Keywords: pain, muscle relaxants, non-steroidal anti-inflammatory drugs, combination.

For citation: Amelin A.V. A fixed combination of orphenadrine and diclofenac, as possibilities of multimodal therapy of pain and muscle spasm. Russian journal of pain 2019; 17 (4): 50–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.41>

Information about the authors:

Amelin A.V. – <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Correspondence author: Amelin A.V. – e-mail: avamelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Миорелаксанты центрального действия – это гетерогенная группа лекарственных препаратов с различными механизмами прямого влияния на различные отделы центральной нервной системы, участвующие в регуляции мышечного тонуса. Они способны снижать патологически повышенный тонус скелетной мускулатуры и не оказывать прямого действия на нервно-мышечный синапс (не вызывают миастении и остановки дыхания), кардиомиоциты (не снижают сердечных выброс), гладкомышечные элементы сосудов (не вызывают прямой миогенной вазодилатации) и внутренних органов (не обладают спазмолитическими свойствами). Они широко используются при лечении мышечной спастичности развившейся вследствие поражения центрального мотонейрона при церебральном или спинальном инсультах [1], рассеянном склерозе [2], миелопатии [3], детском церебральном параличе и некоторых других заболеваниях ЦНС.

Значительно чаще встречается болезненный мышечный спазм, обусловленный первичным повреждением мышцы или ее вторичным рефлекторным напряжением. Разной степени выраженности болезненное мышечное напряжение наблюдается при так называемой неспецифической скелетно-мышечной боли в спине, шее, радикулопатии, спортивных травмах, ортопедических заболеваниях и др. [4]. Боль и мышечный спазм существенно ограничивают профессиональную и повседневную деятельность человека, снижают качество его жизни, поэтому должны быть купированы в полной мере и в максимально короткие сроки [5–8]. Механизм релаксации мышц при применении этого класса препаратов связан в основном с угнетением спинальных вставочных нейронов или супрасегментарными влияниями нейронов ретикулярной формации.

Из миорелаксантов центрального действия в России зарегистрированы баклофен, тизанидин, толперизон

и орфенадрин в составе фиксированной комбинации с диклофенаком (табл. 1).

Тизанидин является агонистом α_2 -рецепторов центрального действия [9, 10]; стимулируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, он подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют NMDA-рецепторы. Вследствие этого на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения. В дополнение к миорелаксирующим свойствам, тизанидин оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект и обладает гастропротективным действием (уменьшает образование соляной кислоты), что может снижать риск гастроинтестинальных осложнений НПВП при их совместном применении.

Механизм миорелаксации баклофена связан с активацией ГАМК_B-рецепторов в ЦНС, что приводит к уменьшению выделения возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат) и угнетению моно- и полисинаптической передачи нервных импульсов, а также уменьшению напряжения мышечных веретен [11].

Точный механизм действия толперизона изучен не полностью. Известно, что в результате мембраностабилизирующего действия замедляется проведение возбуждения в первичных афферентных волокнах, блокируются моно- и полисинаптические рефлексы спинного мозга. Вероятен и вторичный механизм действия, связанный с блокированием поступления ионов кальция в синапсы. Толперизон снижает рефлекторную готовность в ретикулоспинальных путях ствола мозга, усиливает периферическое кровообращение. Это не связано с воздействием препарата на ЦНС и может быть обусловлено его слабым спазмолитическим и антиадренергическим действием.

Табл. 1. Клиническая фармакология мышечных релаксантов

Table 1. Clinical pharmacology of muscle relaxants

| Препарат | Спастичность при поражении ЦНС | Локальный болезненный мышечный спазм | Дополнительные свойства |
|------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| Толперизон | + | + | Сосудорасширяющее |
| Баклофен | + | Показаний нет | Седация при сопутствующей боли, тревоге и инсомнии |
| Тизанидин | + | + | Центральная анальгезия Гастропротекция (НПВП) |
| Орфенадрин | Показаний нет | + | Центральное анальгетическое действие (антагонист NMDA-рецептора – антигиперальгезия) Антихолинергический эффект Мягкий антигистаминный эффект (способствует анальгетическому эффекту) |

Орфенадрин является о-метилпроизводным дифенгидрамина, обладает антихолинергическим, антигистаминными свойствами и используется для устранения патологически повышенного тонуса скелетных мышц [12–16]. При повреждении спинного мозга было показано антиспастическое действие орфенадрина цитрата, который, как было установлено, является также неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA рецепторов [15–16]. Орфенадрин зарекомендовал себя как эффективное средство лечения боли, сопровождающейся мышечными спазмами [16]. В ряде исследований было показано, что препарат обладает самостоятельным обезболивающим действием, которое реализуется не только за счет уменьшения мышечного спазма, но и опосредованно, влиянием на допаминергическую и гистаминергическую антиноцицептивные нейромедиаторные системы мозга [17, 18]. Однако точный механизм антиноцицептивного действия орфенадрина еще предстоит определить [19, 20]. В России орфенадрин зарегистрирован в качестве комбинированного с диклофенаком раствора для инфузий под коммерческим названием Неодолпасе (диклофенак 75 мг и орфенадрин 30 мг). При такой комбинации обезболивающий и противовоспалительный эффект НПВС потенцируется антиноцицептивным и миорелаксирующим действием орфенадрина [21]. Это позволяет достичь более выраженной и быстрой анальгезии и сократить сроки лечения пациентов с различными болевыми синдромами, сопровождающимися болезненным спазмом.

В России мышечные релаксанты представлены таблетированными лекарственными формами короткого или пролонгированного действия для приема внутрь (толперизон, тизанидин, баклофен). Толперизон и орфенадрин в комбинации с диклофенаком имеют инъекционные формы для внутримышечного и внутривенного введения (табл. 2).

Внутривенный путь введения представляется наиболее уместным при необходимости достичь быстрой с высокой степенью предсказуемости анальгезии у пациентов с выраженным болевым синдромом и мышечным спазмом. Внутривенное введение позволяет легко регулировать дозировку лекарственного средства, а также немедленно прекращать его введение при возникновении нежелательных эффектов. Этот путь введения также становится приоритетным в случаях ограничений внутримышечного введения медикаментов (например, пребывание в палате интенсивной терапии) или при невозможности глотания.

Для баклофена разработана специальная инъекционная система для интратекального введения, что позволяет использовать дозы как минимум в 100 раз меньшие, чем при приеме внутрь. Показаниями к интратекальному применению баклофена являются тяжелые случаи спастичности, резистентные к другим способам введения мышечных релаксантов, например, при тяжелой спастичности при рассеянном склерозе, миелопатиях.

Более сотни исследований посвящены изучению эффективности и безопасности мышечных релаксантов. Все исследованные препараты оказались эффективнее плацебо при лечении болезненного мышечного спазма. В РКИ было показано значительное уменьшение выраженности боли в спине, мышечного напряжения и улучшение функционального статуса после применения этих средств в течение 1–2 недель, причем их эффективность была сопоставимой. (R. Chou, K. Peterson, 2004). Провести прямую сравнительную оценку эффективности мышечных релаксантов не представляется возможным вследствие непреодолимых различий в дизайне исследований, конечных точках оценки и используемых для этого методик. Эти обстоятельства не позволяют сделать однозначного заключения о клиническом преимуществе миорелаксантов центрального действия друг перед другом. Однако целесообразность их применения при болезненном мышечном спазме нашло отражение в Европейских рекомендациях (EFNS, 2014). Орфенадрин также входит в европейские рекомендации по терапии периоперационной боли (2017 г.). Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования свидетельствуют о достоверном 30% снижении ($p=0,0004$) потребности в опиоидных анальгетиках (в перерасчете на эквивалент морфина) при инфузионной терапии Неодолпасе у пациентов (120 чел.), оперированных по поводу заболеваний опорно-двигательного аппарата [22]. У больных с послеоперационными болями после хирургического лечения суставов Неодолпасе был эффективнее трамадола, а при их совместном применении позволял значительно уменьшить потребление опиоидного анальгетика [23].

Важно отметить, что Неодолпасе не нарушает систему гемостаза. Так, при использовании препарата в раннем послеоперационном периоде не было зарегистрировано каких-либо малых и больших геморрагических осложнений у больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу эндопротезирования тазобедренного сустава [24]. Клиническое исследование Неодолпасе

Табл. 2. Сравнительная фармакокинетика инъекционных мышечных релаксантов

Table 2. Comparative pharmacokinetics of injectable muscle relaxants

| Параметр | Орфенадрин цитрат | Толперизон гидрохлорид |
|---|--------------------------------------|---|
| Путь введения | в/в (инфузия) | в/м, в/в (инъекция) |
| T max (min) | 2 | (в инструкции не указано) |
| T1/2 (hrs) | 14 | 1,5 |
| Кратность приема | 1–2 раза в день не более 2-х дней | В/м, по 1 мл 2 раза в сутки ежедневно В/в, по 1 мл 1 раз в сут |
| (ограничение по диклофенаку, входящему в состав ЛП) | | |

в сравнении с диклофенаком и орфенадрином продемонстрировало большую эффективность фиксированной комбинации. По мнению авторов, это достигается за счет потенцирования центральных антиноцицептивных эффектов НПВС и орфенадрина, а не простой суммацией эффектов каждого из них [25].

Применение миорелаксантов может сопровождаться побочными эффектами, о чем необходимо информировать

пациентов. Выбирать миорелаксант следует с учётом поставленной клинической задачи и предполагаемой продолжительности лечения. Чем короче курс лечения, тем меньше риск развития нежелательных явлений. Необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Самыми частыми побочными эффектами миорелаксантов являются головокружение и сонливость, при этом седативные свойства могут быть полезны при бессоннице, вызванной болью и мышечными спазмами.

Список литературы / References

1. Young R.R. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44(11 Suppl 9): S12–S20.
2. Andersson P.B., Goodkin D.E. Current pharmacologic treatment of multiple sclerosis symptoms. *West J Med* 1996; 165(5): 313–317.
3. Burchiel K.J., Hsu F.P. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. *Spine* 2001; 26(24 Suppl): S146–S160.
4. Неврология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. / Под ред. А.А. Скоромца, А.В. Амелина. М.: Е-нот, 2019; 53–58.
5. Neurology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors. / ed. A.A. Skoromets, A.V. Ameline. M.: E-noto, 2019; 53–58 pp.
6. Barnes M.P. Medical management of spasticity in stroke. *Age Ageing* 2001; 30(Suppl. 1): 13–16.
7. Anonymous. Spasticity. *Lancet* 1989; 2(8678–8679): 1488–1490.
8. Deyo R.A., Bergman J., Phillips W.R. Drug therapy for back pain: Which drugs help which patients? *Spine* 1996; 21(24): 2840–2850.
9. Arnold L.M., Keck P.E., Jr., Welge J.A. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41(2): 104–113.
10. Cherkin D.C., Wheeler K.J., Barlow W., et al. Medication use for low back pain in primary care. *Spine* 1998; 23(5): 607–614.
11. Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 1997; 53(3): 435–452.
12. Nance P.W. Tizanidine: An α_2 -agonist imidazoline with antispasticity effects. *Today's Ther Trends* 1997; 15(1): 11–25.
13. Bijlsma U.G., Harms A.F., Funcke A.B.H., et al. The pharmacology of β -dimethylaminoethyl-2-methylbenzhydrylether hydrochloride. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1956; 1: 332–68.
14. Ginzel K.H. The blockade of reticular and spinal facilitation of motor function by orphenadrine. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 154: 128–41.
15. Onuaguluchi G., Lewis J.J. Some aspects of the pharmacology of orphenadrine. *J Pharm Pharmacol* 1963; 15: 329–36.
16. Smith C.M. Relaxation of decerebrate rigidity by orphenadrine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 116: 75–6.
17. Steinbrecher W. Myotonolyse durch Orphenadrincitrat. *Arzneimittel Forschung* 1966; 16: 147–53.
18. Hunskaar S., Donell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res* 1991; 19: 71–87.
19. Schaffler K., Reitmeir P. Analgesic effects of low-dose intravenous orphenadrine in the state of capsaicin hyperalgesia: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study: using laser somatosensory evoked potentials obtained from capsaicin-irritated skin in healthy volunteer. *Arzneimittel Forschung* 2004; 54: 673–9.
20. Winter L., Post A. Analgesic combinations with orphenadrine in oral post surgical pain. *J Int Med Res* 1979; 7: 240–6.
21. Raffa RB. Antihistamines as analgesics. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 81–5.
22. Olsen U.B., Eltorp C.T., Ingvarsdén B.K., et al. ReN 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2002; 435: 43–57.
23. Gombotz H., Lochner R., Sigl R., et al. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160 (19–20): 526–534.
24. Borsodi M., Nagy E., Darvas K.. Diclofenac/orphenadrine as a combined analgesic in post-operative relief of pain *Orv Hetil.* 2008 Sep 28; 149(39): 1847–52.
25. Vymazal T., JBeroušek J. et al. Neodolpasse v časné pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování. *Klin Farmakol Farm* 2017; 31(1): 3–6.
26. Schaffler K., Reitmeir P., Gschane A. et al. Comparison of the Analgesic Effects of a Fixed-Dose Combination of Orphenadrine and Diclofenac (Neodolpasse®) with its Single Active Ingredients Diclofenac and Orphenadrine. *Drugs R D* 2005;6: 189–199.

Поступила: 03.07.19

Принята в печать: 14.10.19

Received: 03.07.19

Accepted: 14.10.19