

# Ефективність та безпечність використання толперизону – міорелаксанта центральної дії

**Гострі спазми м'язів – мимовільні скорочення м'яза або групи м'язів. Вони можуть бути різного ступеня тяжкості та тривати від секунд до декількох хвилин. Зазвичай епізоди гострого м'язового спазму є самообмежувальними та тривають від 2 до 4 тиж; однак поширеними є і персистенція слабовиражених симптомів та їхнє рецидивування. Підходи до лікування гострого м'язового спазму передбачають фізіотерапію, прийом нестероїдних протизапальних засобів та релаксантів скелетних м'язів.**

Відомо, що глобальна поширеність болю в спині протягом життя становить  $\approx 38,9\%$  (Bratton R.L. et al., 1999); наприклад, у США цей стан є п'ятою за частотою причиною звернення по медичну допомогу (Patel A.T. et al., 2000; Schappert S.M. et al., 1999). Біль у спині, пов'язаний з м'язовими спазмами, повністю минає за 2-4 тиж (Chou R., 2014; McCaerberg B.H. et al., 2011); до 90% пацієнтів відновлюються до повної активності протягом 1 міс (Staiger T.O. et al., 1999) і повертаються до роботи лише впродовж 3 міс (Patel A.T. et al., 2000).

Зазвичай симптоми більшості неускладнених гострих болю в попереку лікуються короточасним застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів і релаксантів скелетних м'язів центральної дії. Саме докази того, що основою патофізіологічного процесу цього стану є спазм спинних м'язів виправдовують використання міорелаксантів центральної дії.

Толперизон – міорелаксант центральної дії; його ефективність і безпечність були продемонстровані клінічними випробуваннями для лікування болісних рефлекторних м'язових спазмів (Pratzel H.G. et al., 1996) та постінсультної спастичності (Shimamoto K. et al., 2008). Він діє шляхом інгібування патологічної моно- і полісинаптичної рефлекторної активності в ретикулярній формації та спинному мозку й дозалежно стабілізує мембрану нейронів. Препарат відрізняється від інших схожих засобів своїми фармакологічними властивостями, які сприяють розслабленню м'язів без супутньої седативної або феномену відміни (Quasthoff S. et al., 2008; Bajaj P. et al., 2005). Він не має істотної спорідненості з адренергічними, холінергічними, дофамінергічними або серотонінергічними рецепторами центральної нервової системи, як інші релаксанти скелетних м'язів центральної дії.

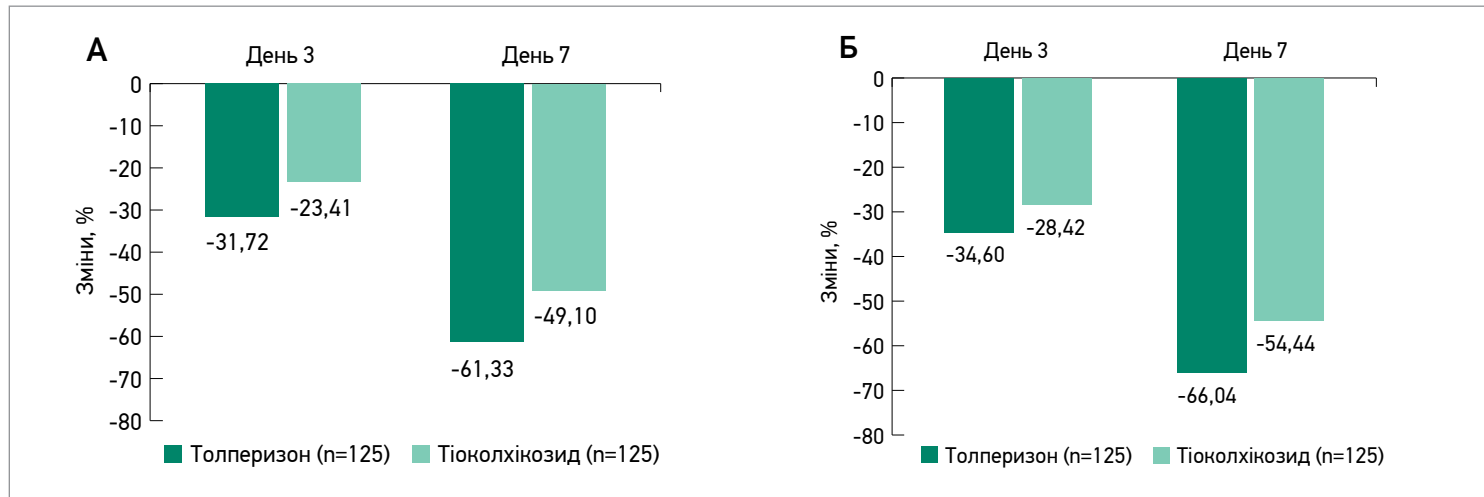


Рис. Відсоткова зміна середньої оцінки болю під час руху в пацієнтів, котрі приймали толперизон і тіоколіхікозид (А); відсоткова зміна середньої оцінки болю в стані спокою в хворих, які приймали толперизон та тіоколіхікозид (Б)

Наразі група американських науковців під керівництвом доктора S.A. Vaughan проводить рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази з паралельними групами ефективності та безпечності толперизону або плацебо RESUME-1, метою якого є вивчення можливостей використання толперизону в лікуванні болісних, гострих м'язових спазмів спини. Основна мета випробування RESUME-1 – оцінка ефективності та безпечності різних доз препарату, що приймається для полегшення болю внаслідок гострих спазмів м'язів спини. Після RESUME-1 під час майбутнього дослідження III фази CLN-302 (RESUME-2) використовуватимуться результати RESUME-1 для визначення дозування, а також воно

слугуватиме підтверджувальним випробуванням для RESUME-1.

В іншій роботі (Khan A.F. et al., 2021), також присвяченій дослідженню ефективності та безпечності перорального прийому толперизону для лікування пацієнтів, які страждають на гострий біль у попереку, пов'язаний з м'язовим спазмом, учені порівняли цей препарат із тизанідіном – іншим міорелаксантом центральної дії.

За учасниками випробування спостерігали впродовж 14 днів, під час яких вони приймали толперизон або тизанідин. Упродовж першого візиту (на 7-й та 14-й день дослідження) вчені проводили загальний огляд та відбирали зразки крові для оцінки стану здоров'я. Крім того, учасники заповнювали анкету функціональних порушень на початку та наприкінці терапії, у якій вони зазначали час виникнення болю, його тип, тривалість, тяжкість й інші параметри. Після оцінки отриманих результатів учені констатували, що рівень болю в попереку та функціональних порушень в учасників, які отримували толперизон, знижувався дещо швидше, ніж у тих, котрі приймали тизанідин. Вони зазначили наявність статистично значущої різниці між двома групами ( $p < 0,05$ ) для параметрів болю під час руху та кінезалгії. Це свідчить про те, що толперизон є ефективним м'язовим релаксантом із клінічними перевагами, схожими на такі інших препаратів із відмінним механізмом дії, які зараз використовуються для лікування гострого болю в попереку через скорочення м'язів.

У ще одному дослідженні на цю тему індійські учені під керівництвом доктора R. Rajeev (2012) порівняли ефективність толперизону й іншого міорелаксанта, який широко використовується для лікування гострого болю за спазму м'язів, – тіоколіхікозиду. Останній є напівсинтетичним похідним колхікозиду, що виявляє спорідненість до інгібіторних рецепторів гліцину та  $\gamma$ -аміномасляної кислоти типу A; він проявляє міорелаксантну активність без будь-яких суб'єктивних або об'єктивних седативних побічних ефектів (Patel A. et al., 1991).

Учасниками цього дослідження стали 250 пацієнтів зі спазмом м'язів хребта, що проявлявся гострим або рецидивуючим болем у попереку від помірної до сильної інтенсивності, без виявлення тяжких захворювань хребта. Хворих розподілили на дві групи для прийому толперизону (50 мг 3 р/день) або тіоколіхікозиду (8 мг 2 р/день) протягом 7 днів. Функціональний стан учасників учені оцінювали, вимірюючи відстань від пальців до підлоги в положенні максимального нахилу вперед, а також при проведенні проби Ласега. Рівень болювих відчуттів пацієнти визначали самостійно за допомогою візуальної шкали.

Після аналізу отриманих результатів учені відзначили, що толперизон забезпечує кращу клінічну відповідь і контроль симптомів порівняно з тіоколіхікозидом у пацієнтів із гострим болем у попереку зі спазмом спинних м'язів. Так, покращення рухливості суглоба за проби Ласега було значно більшим на 3-й ( $p=0,017$ ) і 7-й

день ( $p=0,0001$ ) при застосуванні толперизону порівняно з тіоколіхікозидом (як і зменшення відстані між пальцями та підлогою;  $p=0,0001$ ). Усі учасники відзначали зменшення інтенсивності болю в спокої та під час руху (рис.), але при застосуванні толперизону полегшення стану було вираженішим ( $p=0,0001$ ).

Вищу ефективність толперизону дослідники пояснили тим, що цей препарат діє більше ніж за одним механізмом. По-перше, він пригнічує патологічну рефлекторну активність та має мембраностабілізуючі властивості, по-друге, толперизон продукує лідокаїноподібну активність, що підсилює його знеболювальну дію (Pratzel H.G., 1996).

Толперизон також продемонстрував ефективність за інших патологій. Ефективність толперизону була визнана як для лікування нейропатичного болю, так і для постінсультної спастичності. Так, під час проведення нещодавнього експериментального дослідження (Lakatos P.P. et al., 2022) вчені виявили, що толперизон за перорального прийому має гострий антиалодиногний ефект при болях, спричинених периферичною нейропатією в щурів. Толперизон у дозах 25, 50 та 100 мг/кг перорально відновлював розвинену механічну алодію, яка є характерним симптомом нейропатичного болю (Bennett G.J. et al., 2003). Вчені припустили, що виявленому антиалодиногному ефекту толперизону сприяє відновлення підвищеного рівня глутамату в спинномозковій рідині при невропатії шляхом переважного модулювання  $Na^{2+}$ -каналів, які беруть участь у вивільненні глутамату.

Що стосується постінсультної спастичності, то декілька рандомізованих контрольованих клінічних досліджень показали, що толперизон має вищу ефективність порівняно із плацебо при лікуванні цього стану (Stamenova P. et al., 2006; Kovalchuk V.V. et al., 2008). За результатами однієї з робіт учені дійшли висновку, що індивідуальне титрування дози, яка може перевищувати рекомендовану максимальну дозу в 450 мг/добу, призводить до підвищення терапевтичної користі.

## Висновки

Толперизон був визнаний ефективним для лікування рефлекторних м'язових спазмів, постінсультної спастичності та станів, що супроводжуються нейропатичним болем. Його ефективність при лікуванні болісних спазмів м'язів може перевищувати таку інших міорелаксантів центральної дії через те, що він не лише зменшує м'язовий тонус, а й чинить анальгезувальну активність.

Дозозалежні побічні реакції толперизону є добре вивченими; він чинить міорелаксантну дію без супутньої седативної або феномену відміни. В абсолютній більшості досліджень цей препарат добре переносився учасниками і не погіршував здатності керувати автомобілем, не впливав на когнітивні функції та показники самооцінки.

## ТОЛКІМАДО

ТАБЛЕТКИ ТОЛПЕРИЗОНУ  
ГІДРОХЛОРИДУ / 150 мг №30

МОЖЛИВІСТЬ  
РУХАТИСЬ  
ВІЛЬНО



## МІОРЕЛАКСАНТ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ<sup>1</sup>

- Комплексний механізм дії<sup>1</sup>
- Антиспастичний, знеболювальний ефект<sup>1</sup>
- Зменшує гіпоксію м'язів<sup>1</sup>
- Добре переноситься більшістю пацієнтів<sup>1,2</sup>

**ТОЛКІМАДО** *Синтез*: Високі ринкові: толперизону гідрохлориду: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг толперизону гідрохлориду. **Лікарська форма**: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Мікробіологія**: в центральній мембрані дії. Код АТХ N02B X04. **Показання**: Симптоматичне лікування м'язового спазму у дорослих після перенесеного інсульту. **Протипоказання**: Паралізованість, чутливість до толперизону, набряток до носа за місцем слухової операції, туберкульоз до інших діючих речовин лікарського засобу. **Місцеві групи**: Фармакологічна група: Міорелаксанти. **Механізм дії**: Толперизон володіє високою афінністю до нервової тканини, досягаючи найбільшій концентрації у стовбурі головного мозку, спинному мозку та периферичній нервовій системі. Найбільш значущим ефектом толперизону є його гальмування дії на спинальні рефлекторні шляхи. Хімічна структура толперизону схожа з структурою лідокаїну. Як і лідокаїн, він чинить мембраностабілізуючу дію та зменшує електричну збудливість рухомих нейронів і периферичних аферентних волокон. Толперизон дозалежно гальмує активність потенціалзалежних натрієвих каналів. Відповідно зменшується амплітуда і частота потенціалу дії. Буває доведеної потенціалзалежний ефект на потенціалзалежний кальцієвий канал. Передбачається, що толперизон може гальмувати вивільнення м'язів і має деяке слабке виражене властивості

альфа-адренергічних антагоністів і чинить антигемостатичну дію. **Спосіб застосування та доза**: Таблетки слід приймати перорально після їди, запиваючи 1 склянкою води. **Модельні зв'язки** (які можуть зменшити біодоступність толперизону): Дорослі. Лікарський засіб слід застосовувати залежно від індивідуальної потреби і переносимості у дозі 150-450 мг (за 3 прийоми) на добу. **Побічні реакції**: Не часті побічні реакції: запор, нудота, головний біль, запаморочення, сонливість, гіпотензія, відчуття дискомфорту в животі, діарея, сухість слизової оболонки порожнини рота, диспепсія, нудота, м'язова слабкість, млягість, біль у кінцівках, астенія, дискомфорт, підвищена стомлюваність. **Рідкі побічні реакції**: реакція гіперчутливості, анафілактична реакція, зменшення активності, депресія, порушення уваги, тремор, судороги, гіперглікемія, парестезія, підвишена сонливість, порушення зору, шум у вухах, вертіго, стенокардія, тахікардія, прискорене серцевиття, зниження артеріального тиску, гіперемія шкіри, утруднення дихання, носова кровотеча, прискорене дихання, біль в епістаті, запор, метеоризм, блювотка, порушення печінки, дерматит, алергічний дерматит, гіперглікемія, свербіж, кропив'янка, висипання, відчуття дискомфорту в кінцівках, емпієма, проктитири, відчуття сліпіння, відчуття жару, дратівливість, спрага, зниження артеріального тиску, підвищення концентрації білірубіну у плазмі крові, змі-

на активності пептичних ферментів, зниження кількості тромбоцитів, лейкоцитоз. **Повний перелік побічних реакцій** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Категорія лікування**: За рецептом. **Виробник**: УОПІД МЕДІКА, ЦІНІ ПЛАН САН, ВЕ ТІДЖ, А.Ш. **Заявник**: УОПІД МЕДІКА ПЛД. Назва Міністерства охорони здоров'я України від 13.10.2021 №2225 РЛ № ЦІА/19000/01/01. **Інформація надана скорочено**; за повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників**, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів з медичної тематики. **Інформація про ринковий лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я**: Питання та інформація щодо фармацевтичного заводу: +38 097 693 71 18 | [info@worldmedicine.ua](mailto:info@worldmedicine.ua)

