

Клиническая фармакология миорелаксантов

Е.В. Довгань, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгений Валерьевич Довгань, dovganrus@mail.ru

Для цитирования: Довгань Е.В. Клиническая фармакология миорелаксантов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 16–22.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-16-22

Миорелаксанты на сегодняшний день широко используются в терапии спастичности и различных болевых синдромов. Данная статья посвящена обзору клинической фармакологии трех миорелаксантов – тизанидина, баклофена и толперизона. Особое внимание уделено вопросам безопасности и переносимости этих препаратов.

Ключевые слова: миорелаксанты, тизанидин, баклофен, толперизон

Введение

Миорелаксанты широко используются в комплексном лечении спастичности при рассеянном склерозе или после инсульта, а также болевых синдромов.

Ученые из США установили, что лишь у 16% пациентов с рассеянным склерозом спастичность отсутствовала, в 31% случаев она была выражена в минимальной степени, в 19% – в легкой, в 17% – средней, в 13% – тяжелой, в 4% случаев – носила тотальный характер, делая невозможной повседневную активность [1].

Еще одну группу пациентов, которым требуется назначение миорелаксантов, составляют перенесшие инсульт [2]. Так, в первые три месяца после инсульта, чаще геморрагического, спастичность наблюдалась у 17–25% больных [3].

Миорелаксанты также применяются при боли в нижней части спины, преимущественно острой и ассоциированной с мышечным спазмом [4]. Согласно данным разных исследователей, распространенность боли в нижней части спины варьируется от 1,4 до 20,0% [5]. В Российской Федерации, по данным Всемирной организации здравоохранения, боль в нижней части спины среди лиц старше 50 лет встречается в 56% случаев [6]. В то же время установлено,

что от 50 до 80% взрослого населения сталкивается с такой болью хотя бы раз в жизни [7, 8].

Для сравнения эффективности миорелаксантов при боли в нижней части спины R. Chou и соавт. провели систематический обзор [9]. Ученые отметили, что для оценки таковой недостаточное качественных клинических исследований [9].

Поскольку наиболее эффективный миорелаксант при лечении боли в нижней части спины не определен, при выборе препарата следует уделять внимание его переносимости и профилю безопасности.

Особенно важна хорошая переносимость при лечении в амбулаторных условиях, так как развитие нежелательных лекарственных реакций может сопровождаться снижением комплаентности и даже прекращением приема препарата [10].

В статье рассмотрена фармакология наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике миорелаксантов: тизанидина, баклофена и толперизона.

Фармакодинамика и фармакокинетика

Тизанидин

Тизанидин относится к миорелаксантам центрального действия. Препарат является агонистом альфа-2-адренергических рецепторов.

Их стимуляция в области пресинаптической мембраны приводит к уменьшению секреции аминокислот (глутамата и аспартата), активирующих мотонейроны спинного мозга [11, 12]. Как следствие, угнетаются полисинаптические рефлексы спинного мозга, ответственные за гипертонус мышц. Наряду с этим ингибирование межнейрональной активности, также вызванное стимуляцией альфа-2-адренергических рецепторов, обуславливает дополнительную антиноцицептивную и противосудорожную активность [12].

Фармакокинетический профиль тизанидина изучался в ряде клинических исследований как с участием здоровых добровольцев, так и с участием пациентов с повреждением спинного мозга или рассеянным склерозом. Установлено, что при пероральном приеме тизанидин быстро абсорбируется (53–66% принятой дозы). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) при однократном пероральном приеме в дозах 5 и 8 мг варьируется от 3,2 до 25,8 мкг/л соответственно [13]. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови составляет 0,75–2,00 часа (табл. 1) [13].

В исследовании с участием здоровых добровольцев продемонстрировано, что прием пищи не оказывал значимого влияния на фармакокинетическую тизанидина [13].

Абсолютная биодоступность тизанидина при пероральном приеме составляет от 20 до 34%, что обусловлено выраженным эффектом



первого прохождения через печень [12].

Метаболизируется тизанидин в печени путем окисления при участии изоферментов системы цитохрома P450 (CYP1A2) с образованием неактивных метаболитов, 19–23% из которых выводятся с фекалиями, 53–66% – с мочой. В неизмененном виде с мочой выводится менее 3% дозы тизанидина [14].

В большинстве клинических исследований показано, что период полувыведения ($T_{1/2}$) тизанидина составляет 2,1–4,2 часа [13]. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 1,5 л/ч (25 мл/мин)) период полувыведения при однократном приеме в дозе 4 мг увеличивается до 13,6 часа [13].

Баклофен

Баклофен также относится к миорелаксантам центрального действия. Препарат является липофильным производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и имеет высокую аффинность с ее В-рецепторами. Он активизирует рецепторы В к ГАМК на моно- и полисинаптических нейронах спинного и головного мозга. Воздействуя на В-рецепторы, баклофен вызывает уменьшение спастичности.

Как известно, ГАМК влияет на два типа рецепторов – А и В [15]. Рецепторы А являются ионотропными. При связывании с ними ГАМК в мембране нервной клетки открывается ионный канал, ионы хлора проникают в клетку, снижая ее реактивность. Данный тип рецепторов является мишенью бензодиазепинов, барбитуратов, летучих анестетиков и алкоголя [15]. Рецепторы В относятся к метаболитическим. Опосредованно, через систему G-белков, они снижают уровень возбуждения в клетке. Уменьшение чувствительности клетки к возбуждающему воздействию обеспечивается благодаря влиянию на кальциевые и калиевые каналы. В-рецепторы могут располагаться как пресинаптически, так и постсинаптически [16].

Считается, что тормозящее влияние на головной мозг при активации В-рецепторов реализуется за

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики тизанидина при пероральном приеме в разных популяциях больных

Характеристика популяции	Доза, мг	C_{max} , мкг/л	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	AUC, мкг/л × ч
Здоровые добровольцы: <ul style="list-style-type: none"> ■ n = 4, возраст от 64 до 80 лет ■ n = 6, возраст от 21 до 48 лет ■ n = 6, возраст от 21 до 48 лет ■ n = 6, возраст от 20 до 37 лет 	4 (однократно)	НД	0,75–1,00	2,5	НД
	5 (однократно)	3,2	0,75	2,8	13,0
	20 (однократно)	11,0	1,30	3,2	54,0
	12 (четыре дня)	5,7	1,00	2,1	13,0
Пациенты с рассеянным склерозом, n = 16*, возраст от 24 до 58 лет	2 (однократно)	4,4	1,50	НД	НД
	4 (однократно)	8,4	1,50	НД	НД
	8 (однократно)	15,2	2,00	НД	НД
Пациенты с повреждением спинного мозга, n = 10, возраст от 18 до 45 лет	8 (однократно)	25,8	1,30	2,7	69,7

* Перекрестное исследование.

Примечание. НД – нет данных.

счет уменьшения высвобождения возбуждающих клетку аминокислот (например, глутамата), а также за счет гиперполяризации постсинаптических нейронов [16].

Следует отметить, что для баклофена характерен синдром отмены. Это может проявляться в виде галлюцинации, дезориентации, спутанности сознания, тахикардии, тремора, судорог и ригидности мышц, а также в виде гипертензии и гипертермии. Развитие данных состояний обусловлено быстрым прекращением тормозящего воздействия препарата на рецепторы ГАМК. Факторами риска возникновения синдрома отмены считаются прием высоких доз, длительная терапия и быстрая ее отмена [17].

При пероральном применении баклофен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет 70–85% [18]. Однако при увеличении дозы абсорбция может снижаться. При однократном пероральном приеме в дозе 50 мг C_{max} у здоровых добровольцев составляла 737,6 нг/мл, T_{max} – 1,9 ± 0,3 часа [19].

Необходимо отметить, что результаты проспективного исследования, в котором принимали участие 15 добровольцев мужского пола

в возрасте от 19 до 30 лет [20], позволили предположить отсутствие значимых фармакокинетических взаимодействий между баклофеном и тизанидином. Исследование состояло из трех периодов: первый – прием тизанидина по 4 мг три раза в сутки в течение семи дней, второй – прием баклофена по 10 мг три раза в сутки в течение семи дней, третий – совместный прием тизанидина и баклофена в вышеперечисленных дозах также в течение семи дней. Между данными периодами проводились периоды отмычки длительностью четыре дня. C_{max} баклофена при его отдельном приеме достигала 211 нг/мл, при совместном с тизанидином – 208 нг/мл [20]. Баклофен обладает относительно коротким $T_{1/2}$ – от двух до шести часов.

Около 15% баклофена метаболизируется в печени путем дезаминирования. В клинических исследованиях с использованием меченого радиоактивным изотопом препарата установлено, что порядка 85% выводится в неизмененном виде преимущественно с мочой, а также с фекалиями [18].

Полное выведение препарата из организма отмечается через 72 часа после приема.

Толперизон

Толперизон – миорелаксант центрального действия, схожий по химической структуре с местными анестетиками (лидокаином). Препарат преимущественно применяется в странах Европы. В США он не зарегистрирован.

Механизм действия толперизона до конца не изучен. Однако установлено, что он блокирует потенциал-зависимые натриевые и калиевые каналы на уровне спинного мозга, вызывая торможение пресинаптического высвобождения нейромедиаторов [21]. Кроме того, препарат подавляет моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга, оказывает лидокаиноподобное обезболивание и стабилизирует мембраны нервных клеток [21]. Наряду с этим толперизон усиливает периферический кровоток, облегчает произвольные мышечные движения [21].

Толперизон быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. За счет эффекта первого прохождения через печень его абсолютная биодоступность составляет 17–20% [21, 22]. Время достижения максимальной концентрации – от 0,5 до 1,0 часа [21]. Период полувыведения в среднем составляет 1,7 часа [22].

Отличительной чертой толперизона является значительная вариабельность фармакокинетических параметров в зависимости от генетических особенностей. Так, в исследовании М. Pawlowska и соавт. (2015 г.) [22] приняли участие 28 здоровых мужчин европеоидной расы в возрасте 27,3 ± 7,7 года [22]. Добровольцы однократно перорально получили толперизон в дозе 150 мг. С помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального

времени у них было выявлено носительство аллелей генов CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450, которые ответственны за метаболизм толперизона.

C_{max} препарата варьировалась от 4,47 до 336,43 нг/мл, в среднем она составляла 90,88 ± 86,04 нг/мл (табл. 2) [22].

В исследовании также было установлено, что частота генетических полиморфизмов генов, обеспечивающих медленный/замедленный метаболизм толперизона, у здоровых добровольцев для изоферментов CYP2D6 и CYP2C19 составляла 46,43 и 0% соответственно [22]. Результаты исследования Z. Desta и соавт. свидетельствуют, что количество лиц европеоидной расы с генетически обусловленным медленным метаболизмом толперизона не превышает 6% [23]. Для получения точной информации требуется более широкое изучение проблемы в разных популяциях и странах.

Аналогичные данные о вариабельности фармакокинетических параметров толперизона представили J.W. Вае и соавт. (2007 г.) [24]. Исследование проводилось с участием 15 здоровых добровольцев монголоидной расы (корейцы). Средний возраст мужчин – 23,6 ± 1,3 года. Толперизон назначался внутрь в дозе 450 мг однократно. C_{max} варьировалась от 64,2 до 784,9 нг/мл. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC), начиная с нулевого значения до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), – от 125,9 до 1241,3 нг × ч/мл [24].

Таким образом, в зависимости от генетических особенностей человека максимальная концентрация толперизона в плазме крови может значительно колебаться. Как след-

ствие, либо неэффективность терапии (при низких концентрациях, обусловленных высоким уровнем метаболизма толперизона), либо высокий риск развития нежелательных и токсических реакций (при низком уровне метаболизма, приводящем к высоким концентрациям препарата в крови).

Выводится толперизон преимущественно почками (85%). При этом 98% препарата элиминируется из организма в течение 24 часов после приема [21].

Нежелательные реакции

Тизанидин

Тизанидин, как правило, хорошо переносится. Согласно результатам клинических исследований, у пациентов со спастичностью, принимавших тизанидин ≤ 36 мг/сут, наиболее частыми нежелательными реакциями были сухость во рту (23–57%), сонливость (24–48%), мышечная слабость (18–48%) и головокружение (10–19%). В 5–7% случаев отмечалось клинически значимое повышение уровня печеночных ферментов, разрешавшееся после отмены препарата [25–27].

В сравнительных исследованиях среди наиболее частых побочных эффектов на фоне приема тизанидина ≤ 32 мг/сут также указывались сонливость, сухость во рту и мышечная слабость [13]. При этом частота развития сонливости у получавших тизанидин и принимавших баклофен была сопоставимой – от 15 до 67% (табл. 3) [13].

Следует отметить, что наиболее высокой частота отмены препарата в связи с мышечной слабостью была у баклофена (0–25%), далее по уменьшению показателя следовали диазепам (4–6%) и тизанидин (0–6%) (табл. 4) [28–33].

Серьезные нежелательные реакции на фоне терапии тизанидином зафиксированы у 0,18% пациентов [34]. Таковые были представлены галлюцинациями и тяжелыми нарушениями функции печени. В большинстве случаев поражение печени на фоне терапии тизанидином проявляется в виде повышения уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы и ас-

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики толперизона при однократном приеме в дозе 150 мг

Характеристика толперизона	Среднее	Диапазон значений
AUC_0-t , нг × ч/мл	148,00 ± 159,47	8,63–663,39
$AUC_{0-\infty}$, нг × ч/мл	151,92 ± 161,62	9,95–682,03
C_{max} , нг/мл	90,88 ± 86,04	4,47–336,43
T_{max} , ч	0,86 ± 0,46	0,50–2,50
$T_{1/2}$, ч	2,70 ± 1,24	1,37–7,47



партатаминотрансферазы) – 5% больных.

Помимо профиля безопасности важной характеристикой любого препарата считается переносимость. Опрос пациентов со спастичностью, получавших тизанидин, показал, что общая переносимость препарата была хорошей или превосходной в 44–100% случаев (табл. 5) [13].

В сравнительных исследованиях переносимость тизанидина была лучше, чем баклофена и диазепама, что может влиять на приверженность терапии, особенно в амбулаторных условиях [13].

Баклофен

Частота нежелательных реакций при пероральном приеме баклофена колеблется от 10 до 75% [35]. К наиболее распространенным относятся сонливость, чрезмерная общая слабость, выраженная мышечная слабость и головокружение.

Пациентам с нарушенной функцией почек препарат должен назначаться с осторожностью в связи с более высоким риском развития нежелательных реакций. Данные об этом были получены F.T. Muanda и соавт. при проведении крупного ретроспективного когортного исследования с участием 15 942 пожилых пациентов (66 лет и старше), имевших хроническую болезнь почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), но не находившихся на гемодиализе [36]. Ученые оценивали 30-дневный риск развития энцефалопатии на фоне приема баклофена в дозах ≥ 20 и < 20 мг/сут. Среди включенных в исследование 61% были женщины. Средний возраст участников – 77 лет. Стартовая доза баклофена 20 мг/сут и более назначена 61% пациентов, менее 20 мг/сут – 39%. Частота госпитализаций по причине энцефалопатии среди принимавших баклофен в дозе 20 мг/сут и более составила 1,11%, менее 20 мг/сут – 0,42% [36]. Частота госпитализаций увеличивалась по мере ухудшения функции почек. При рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² она составляла 0,42%, рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² – 1,23%, рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – 2,90%.

Таблица 3. Частота наиболее распространенных нежелательных реакций у пациентов со спастичностью при использовании тизанидина, баклофена или диазепама

Нежелательная реакция	Частота возникновения, %		
	тизанидин ≤ 32 мг/сут	баклофен ≤ 80 мг/сут	диазепам ≤ 30 мг/сут
Сонливость	15–67	15–67	44–82
Сухость во рту	11–36	3–20	3–18
Мышечная слабость	2–47	15–79	18–47

Таблица 4. Прямые сравнительные исследования безопасности тизанидина и баклофена у пациентов со спастичностью

Авторы исследования, год	Средне-суточная доза, мг	Сонливость/усталость, %	Слабость, %	Головокружение/предобморочное состояние, %	Сухость во рту, %	Частота отмены лечения из-за нежелательных реакций, %
V. Bass и соавт., 1988 [28]	Тизанидин – 17	29	21	НД	23	8
	Баклофен – 35	19	35	НД	14	25
M. Eyssette и соавт., 1988 [29]	Тизанидин – 24	30	НД	НД	28	6
	Баклофен – 60	20	20	НД	НД	6
M. Hoogstraten и соавт., 1988 [30]	Тизанидин – от 12 до 24	57	33	14	36	11
	Баклофен – от 15 до 60	29	57	14	14	14
M. Medici и соавт., 1989 [31]	Тизанидин – 20	33	0	0	7	0
	Баклофен – 50	9	7	7	0	20
P. Newman и соавт., 1982 [32]	Тизанидин – 16	15	8	8	0	6
	Баклофен – 40	19	15	15	4	17
U. Rinne, 1980 [33]	Тизанидин – 11	62 (шесть тяжелых)	19 (ноль тяжелых)	25 (ноль тяжелых)	50	6
	Баклофен – 51	80 (20 тяжелых)	38 (40 тяжелых)	60 (13 тяжелых)	27	6

Примечание. НД – нет данных.

Таблица 5. Общая переносимость тизанидина, баклофена и диазепама в сравнительных клинических исследованиях у пациентов со спастичностью, % пациентов

Препарат и его суточная доза	Переносимость		
	плохая	средняя	хорошая/превосходная
Тизанидин ≤ 36 мг	0–19	0–50	44–100
Баклофен ≤ 90 мг	0–38	0–56	38–90
Диазепам ≤ 30 мг	27–28	18–53	20–54

Сравнивали также относительный риск госпитализаций по причине энцефалопатии у принимавших и не принимавших баклофен (n = 284 263). Взвешенный относительный риск госпитализаций на фоне приема препарата в дозе менее 20 мг/сут составил 5,9 (при 95%-ном доверительном интерва-

ле (ДИ) 3,59–9,70), в дозе 20 мг/сут и более – 19,8 (95% ДИ 14,0–28,0). Таким образом, было установлено, что у пациентов с нарушением функции почек баклофен в течение первых 30 дней приема способствовал развитию энцефалопатии, требующей госпитализации, поэтому при его назначении таким больным сле-

дует оценить соотношение «польза/риск» [36].

Толперизон

Наиболее часто на фоне терапии толперизоном наблюдаются слабость и боль в мышцах, головокружение, крапивница, тошнота, рвота, сухость во рту [21]. Данные реакции обычно нивелируются после отмены препарата. Однако в литературе описаны и тяжелые нежелательные реакции, такие как анафилактический шок [37]. Следует отметить, что толперизон не обладает седативным эффектом [6].

Согласно данным пострегистрационных исследований и системы спонтанных сообщений, примерно в 50% случаев возникали аллергические реакции, далее следовали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [38]. Среди аллергических реакций наиболее часто отмечались крапивница (5,1%), зуд (4,8%), одышка (4,2%), ангионевротический отек (3%), эритема (2,6%), сыпь (1,8%) и анафилактический шок (1,2%). Порядка 30% аллергических реакций развивались при

применении толперизона с другими препаратами, наиболее часто с нестероидными противовоспалительными препаратами [38]. Аллергические реакции на фоне терапии толперизоном стали основанием для Европейского медицинского агентства рекомендовать воздержаться от назначения пероральных форм толперизона, за исключением взрослых пациентов со спастичностью после инсульта (2012 г.) [39]. Это заявление было сделано после оценки соотношения «польза/риск» при разных заболеваниях.

Данные пострегистрационных исследований и системы спонтанных сообщений также позволили выявить серьезные побочные эффекты в виде реакций гиперчувствительности, а также недостаток данных, подтверждающих эффективность толперизона при лечении ряда заболеваний. В связи с этим эксперты Европейского медицинского агентства рекомендовали ограничить применение перорального толперизона, за исключением лечения спастичности после инсульта, при которой польза от применения

препарата перевешивает потенциальный риск [39].

Заключение

На сегодняшний день миорелаксанты широко применяются в лечении спастичности различной природы и боли в нижней части спины. Данные клинических исследований не позволяют достоверно выделить наиболее эффективный миорелаксант, в связи с чем одним из ключевых факторов при выборе препарата становится профиль безопасности и переносимость. Следует отметить, что выбирать миорелаксант следует индивидуально, учитывая спектр возможных нежелательных реакций, переносимость и наличие сопутствующей патологии, предрасполагающей к развитию нежелательных лекарственных реакций. Одним из наиболее изученных и обладающих благоприятным профилем безопасности миорелаксантов является тизанидин (Сирдалуд®), который при постепенной титрации дозы, как правило, хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных нежелательных реакций. ☺

Литература

1. Rizzo M.A., Hadjimichael O.C., Preininggerova J., Vollmer T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* 2004. Vol. 10. № 5. P. 589–595.
2. Bethoux F. Spasticity management after stroke // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2015. Vol. 26. № 4. P. 625–639.
3. Katoozian L., Tahan N., Zoghi M., Bakhshayesh B. The onset and frequency of spasticity after first ever stroke // *J. Natl. Med. Assoc.* 2018. Vol. 110. № 6. P. 547–552.
4. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Pain.* 2017. Vol. 21. № 2. P. 228–237.
5. Fatoye F., Gebrye T., Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data // *Rheumatol. Int.* 2019. Vol. 39. № 4. P. 619–626.
6. Csiba L., Zhussupova A.S., Likhachev S.A. et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* 2018. Vol. 118. № 12. P. 100–113.
7. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain // *Neurol. Clin.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 353–371.
8. Volinn E. The epidemiology of low back pain in the rest of the world. A review of surveys in low- and middle-income countries // *Spine (Phila Pa 1976).* 1997. Vol. 22. № 15. P. 1747–1754.
9. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review // *J. Pain Symptom Manage.* 2004. Vol. 28. № 2. P. 140–175.
10. Roose S.P. Tolerability and patient compliance // *J. Clin. Psychiatry.* 1999. Vol. 60. Suppl. 17. P. 14–17.
11. Tao Y.X., Gu J., Stephens R.L. Jr. Role of spinal cord glutamate transporter during normal sensory transmission and pathological pain states // *Mol. Pain.* 2005. Vol. 1. ID 30.
12. Ghanavatian S., Derian A. Tizanidine // *StatPearls.* Treasure Island (FL), 2019.
13. 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. Vol. 53. № 3. P. 435–452.
14. Koch P., Hirst D.R., von Wartburg B.R. Biological fate of sirdalud in animals and man // *Xenobiotica.* 1989. Vol. 19. № 11. P. 1255–1265.

Сирдалуд®

БОЛЬШЕ ЖИЗНИ, МЕНЬШЕ БОЛИ

УМЕНЬШАЕТ МЫШЕЧНЫЙ СПАЗМ И ОБЛАДАЕТ СОБСТВЕННЫМ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ¹



Сирдалуд®

- Потенцирует анальгетический эффект НПВП, значительно сокращает срок терапии^{2,3}
- Обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы^{1,3}
- 8 пациентов из 10 отметили переносимость терапии, как хорошую⁴

25
ЛЕТ
В РОССИИ

SANDOZ A Novartis
Division

Краткая инструкция по применению препаратов СИРДАЛУД®, СИРДАЛУД МР. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П1 012947/01, ЛС-002605. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: тизанидин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Сирдалуд® таблетки 2 мг, 4 мг; Сирдалуд МР капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Сирдалуд®, болезненный мышечный спазм, связанный со спастическими или функциональными заболеваниями позвоночника (шейной и поясничной синдром); болезненный мышечный спазм после хирургических вмешательств, например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеoarтроза тазобедренного сустава. Сирдалуд®, Сирдалуд МР. Спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях, например, при рассеянном склерозе, хронической миопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения, и периодом церебральном параличе (пациенты старше 18 лет). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата. Нарушение функции печени тяжелой степени. Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6, такими как флуоксетин или цитрофлорксалин. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу. **Возраст пациентов младше 18 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА:** Болезненный мышечный спазм. Сирдалуд®: 2-4 мг 3 раза в сутки с постепенной титрацией дозы. Спастичность скелетных мышц, вызванная неврологическими заболеваниями. Сирдалуд®: начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Дозу можно повышать постепенно, на 2-4 мг, с интервалами от 3-4 до 7 дней. Как правило, оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе от 12 до 24 мг, разделенной на 3 или 4 приема через равные промежутки времени. Не следует превышать дозу 36 мг в сутки. Сирдалуд МР: Рекомендуемая начальная доза составляет 6 мг (1 капсула) в сутки, при необходимости суточная доза может быть увеличена пошагово с шагом 6 мг (1 капсула) с интервалами 3-7 дней. Обычно диапазон доз составляет от 6 мг до 24 мг один раз в сутки. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 12 мг один раз в сутки (2 капсулы). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Сирдалуд®, Сирдалуд МР: сонливость, головокружение, бессонница, нарушения сна, снижение АД, желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту, тошнота, мышечная слабость, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных трансаминаз. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести и пациентов в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать терапию с минимальной дозы. Лечение пациентов с печеночной недостаточностью (К_т менее 25 мл/мин) рекомендуется начинать с дозы 2 мг 1 раз в день. При прекращении терапии препаратом Сирдалуд® и Сирдалуд МР следует медленно снижать дозу до полной отмены препарата, в особенности у пациентов, получающих высокие дозы препарата в течение длительного времени. Не рекомендуется применять тизанидин одновременно с другими ингибиторами изофермента CYP2D6 – антиаритмическими препаратами (амлодипин, флекайин, пропафенон, циметидин), некоторыми формональными (эноксидин, педофлексин, морфолоксин), дофаминскими, периферическими холинэстеразами, тиклопидином. Соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сирдалуд® и Сирдалуд МР с сизапридом, амтриптилином, азитромицином (ид. препаратами, удлиняющими интервал QT), гипогликемическими препаратами (возможно выраженное снижение АД, рифацитиним) (возможно снижение терапевтического действия тизанидина). Курение табака снижает выносливость тизанидина, что может потребовать увеличения дозы препарата. Избегать приема алкоголя во время терапии препаратом, из-за повышенного риска нежелательных явлений. Во время применения препарата, а также в течение 1 суток после прекращения приема пациентам с сохраненными репродуктивными потенциалами следует использовать надежные способы контрацепции. Седативные, снотворные препараты, антигистаминные препараты, могут усиливать седативный эффект тизанидина. Следует избегать приема препарата с другими агонистами альфа2-адренорецепторов (например, клонидин). Пациентам, у которых на фоне применения препарата отмечен сонливость, головокружение или качение признали артериальной гипотензии следует воздержаться от видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстрой реакции, например, управления транспортными средствами и механизмами.

¹ Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Сирдалуд®. 2. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: Results of a double-blind multicenter study in general practice // J Intern. Med. 1988; 16: 83-91. 3. Данчиков А. В. Применение тизанидина (Сирдалуд) в лечении боли и спазма // РМЖ. – 2012. – Т. 20. – № 31. – С. 1543-1547. 4. Berry H, Hutchinson DR. A multicenter double-blind study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. // J Intern. Med. 1988; 16: 75-82.

Дизайн исследования: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое параллельное исследование. 112 пациентов с болью в спине. Режим дозирования: 4 мг тизанидина 3 раза в день или плацебо. Длительность лечения: 7 дней. Оценка симптомов исходно, через 3 и 7 дней лечения. Результат: оценка боли в покое, боли в ночное время, ограничения в движении и боли при движении предопределило, что тизанидин может способствовать улучшению состояния в более короткие сроки. К 7-му дню терапии пациенты, принимавшие тизанидин показали более выраженное улучшение боли в покое, чем в группе плацебо (p=0.032). Не было выявлено клинически значимых различий в группе тизанидина и плацебо в уменьшении ночной боли, ограничения в движении и боли при движении. Не было выявлено серьезных побочных эффектов, изменений в биохимических и гематологических показателях, связанных с приемом препарата. 84% пациентов в группе тизанидина и 98% пациентов в группе плацебо продемонстрировали хорошую переносимость. Сонливость была выявлена у 22% пациентов (p = 0.003), принимавших тизанидин.

15. *Froestl W.* Chemistry and pharmacology of GABAB receptor ligands // *Adv. Pharmacol.* 2010. Vol. 58. P. 19–62.
16. *Agabio R., Preti A., Gessa G.L.* Efficacy and tolerability of baclofen in substance use disorders: a systematic review // *Eur. Addict. Res.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 325–345.
17. *Alvis B.D., Sobey C.M.* Oral baclofen withdrawal resulting in progressive weakness and sedation requiring intensive care admission // *Neurohospitalist.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 39–40.
18. *Ghanavati S., Derian A.* Baclofen // *StatPearls.* Treasure Island (FL), 2019.
19. *Foroutan S.M., Shafaati A., Zarghi A., Khoddam A.* Bioequivalence studies of two formulations of baclofen tablet in healthy volunteers // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2003. Vol. 2. № 3. P. 153–155.
20. *Shellenberger M.K., Groves L., Shah J., Novack G.D.* A controlled pharmacokinetic evaluation of tizanidine and baclofen at steady state // *Drug Metab. Dispos.* 1999. Vol. 27. № 2. P. 201–204.
21. *Vora A.* Tolperisone // *J. Assoc. Physicians. India.* 2010. Vol. 58. P. 127–128.
22. *Pawlowska M., Bogiel M., Duda J., Sieradzki E.* Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tolperisone in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 71. № 6. P. 699–705.
23. *Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A.* Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin. Pharmacokinet.* 2002. Vol. 41. № 12. P. 913–958.
24. *Bae J.W., Kim M.J., Park Y.S. et al.* Considerable interindividual variation in the pharmacokinetics of tolperisone HCl // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 45. № 2. P. 110–113.
25. *Smith C., Birnbaum G., Carter J.L. et al.* Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group // *Neurology.* 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S34–42.
26. *Lapierre Y., Bouchard S., Tansy C. et al.* Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* 1987. Vol. 14. № 3. Suppl. P. 513–517.
27. *Nance P.W., Bugaresti J., Shellenberger K. et al.* Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group // *Neurology.* 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S44–51.
28. *Bass B., Weinschenker B., Rice G.P. et al.* Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* 1988. Vol. 15. № 1. P. 15–19.
29. *Eyssette M., Rohmer F., Serratrice G. et al.* Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis // *Curr. Med. Res. Opin.* 1988. Vol. 10. № 10. P. 699–708.
30. *Hoogstraten M.C., van der Ploeg R.J., vd Burg W.* Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients // *Acta Neurol. Scand.* 1988. Vol. 77. № 3. P. 224–230.
31. *Medici M., Pebet M., Ciblis D.* A double-blind, long-term study of tizanidine ('Sirdalud') in spasticity due to cerebrovascular lesions // *Curr. Med. Res. Opin.* 1989. Vol. 11. № 6. P. 398–407.
32. *Newman P.M., Nogues M., Newman P.K. et al.* Tizanidine in the treatment of spasticity // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982. Vol. 23. № 1. P. 31–35.
33. *Rinne U.K.* Tizanidine treatment of spasticity in multiple sclerosis and chronic myelopathy // *Curr. Ther. Res.* 1980. Vol. 28. P. 827–836.
34. *Wallace J.D.* Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine // *Neurology.* 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S60–68.
35. *Dario A., Tomei G.* A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. № 11. P. 799–818.
36. *Muanda F.T., Weir M.A., Bathini L. et al.* Association of baclofen with encephalopathy in patients with chronic kidney disease // *JAMA.* 2019.
37. *Quasthoff S., Möckel C., Zieglängsberger W., Schreibmayer W.* Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects // *CNS Neurosci. Ther.* 2008. Vol. 14. № 2. P. 107–119.
38. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products. EMA, 2013.
39. Benefit-risk profile for oral tolperisone considered positive only for adults with post-stroke spasticity and negative for injectable tolperisone. EMA, 2012.

Clinical Pharmacology of Muscle Relaxants

Ye.V. Dovgan, PhD

Smolensk Regional Clinical Hospital

Contact person: Yevgeny V. Dovgan, dovganrus@mail.ru

Muscle relaxants are currently widely used in the treatment of spasticity and various pain syndromes. This article reviews the clinical pharmacology of three muscle relaxants, such as: tizanidine, baclofen and tolperisone. Special attention is paid to the safety and tolerability of these drugs.

Key words: muscle relaxants, tizanidine, baclofen, tolperisone