

# Сучасні підходи до лікування спастичності: який міорелаксант обрати?

**Міорелаксанти становлять гетерогенну групу лікарських засобів різної хімічної структури, які об'єднані здатністю знижувати тонус скелетних м'язів. Застосовуються для лікування спастичності при захворюваннях і травмах ЦНС, а також при міофасціальних больових синдромах, наприклад люмбалгії. Серед різноманіття молекул і торгових назв іноді важко зробити вибір. В ідеалі потрібно, щоб препарат працював швидко, забезпечував патогенетичну дію, полегшував або принаймні не ускладнював реабілітацію, не чинив седативного ефекту та не пригнічував гемодинаміку. Але через прямий вплив на структури ЦНС жодна молекула цього класу не позбавлена побічних ефектів.**



Т.І. Насонова

Вибір ускладнюється наявністю в багатьох міорелаксантів великого переліку небажаних взаємодій з іншими ліками, зокрема з препаратами центральної дії, антидепресантами, які досить часто застосовуються для лікування тих самих захворювань і станів. На амбулаторному візиті не вистачає часу детально зібрати анамнез і з'ясувати всю супутню терапію, яку приймає пацієнт. А тим часом наслідки міжлікарських взаємодій можуть бути загрозливими, аж до розвитку серотонінового синдрому, психотичних розладів, пригнічення життєво важливих функцій. У будь-якому разі спастичність не можна залишати без лікування, оскільки цей стан не лише обтяжливий і болісний для пацієнта, а й може звести нанівець реабілітаційні зусилля та призвести до інвалідності.

Після інсульту або травми, що ушкоджує верхні мотонейрони, слабкість і втрата моторних навичок виникають одразу. Іншими негайними ознаками можуть бути гіпотонія і втрата або зниження глибоких сухожильних рефлексів, відомі як **негативні ознаки** синдрому верхнього мотонейрона (СВМН). Дещо пізніше з'являються ознаки гіперактивності м'язів: спастичність, посилені глибокі сухожильні рефлекси, клонус, симптом Бабінського, позитивна опорна реакція, коконтракція (одночасна активація м'язів-антагоністів навколо суглоба), спастична дистонія та пов'язані реакції, відомі як **позитивні ознаки** СВМН [2].

Отже, спастичність є одним із проявів СВМН, яку слід розглядати в контексті інших рухових і сенсорних феноменів. Спастичність може бути безпосередньою причиною болю. Слід враховувати, що розтягнення скороченого м'яза може спричинити ушкодження м'язових волокон з подальшим виділенням речовин, здатних збуджувати м'язові ноцицептори. Зв'язок між спастичністю та болем стає більш тісним, оскільки біль посилює спастичність, замикаючи хибне коло та поглиблюючи дезадаптацію [2].

## Спастичність як наріжний камінь реабілітації

Карло Тромпетто та співавт. вважають спастичність недооціненим ключем до реабілітації пацієнтів із СВМН і пояснюють свою думку двома моментами [2]. Перший момент стосується основної ознаки спастичності, тобто посилення рефлексу розтягування м'язів. Це явище опосередковується декількома спінальними механізмами: від денерваційної надчутливості  $\alpha$ -мотонейронів до зниженої збудливості як постсинаптичних, так і пресинаптичних гальмівних ланцюгів, які контролюють рефлекс розтягування. Ці механізми відображають

аномальну адаптацію нейронних ланцюгів на спінальному рівні після ураження верхнього моторного нейрона. **Постактиваційна депресія**, навпаки, є феноменом, який контролює збудливість рефлексу розтягування, що діє на спінальному рівні незалежно від супраспінального контролю. Це відображає внутрішню мембранну властивість аферентних волокон Ia, яка не залежить від впливу центрів головного мозку. В пацієнтів із СВМН постактиваційна депресія зменшується при іммобілізації кінцівок, яка, своєю чергою, зумовлена парезом та іншими негативними ознаками. **Це має фундаментальне значення, оскільки пасивна мобілізація кінцівок може відновити постактиваційну депресію, зменшуючи і навіть запобігаючи спастичності, що підтверджено нещодавніми дослідженнями за участю людей** [3]. Другий момент полягає у тому, що спастичність не є єдиною причиною гіпертонусу м'язів у пацієнтів із СВМН. Іммобілізація призводить до контрактури м'язів, що робить значний внесок у гіпертонус. Окрім того, м'язовий фіброз та інші компоненти м'язової контрактури можуть навіть збільшити спастичність через надмірну активацію аферентів веретена під час подовження м'яза. **Отже, м'язовим скороченням можна запобігти та лікувати їх шляхом тривалого розтягування м'язів** [4].

У пацієнтів із СВМН слабкість робить уражені м'язи нерухомими. Іммобілізація в скороченому положенні призводить до контрактури м'язів, що є причиною внутрішнього гіпертонусу. Водночас іммобілізація м'язів пригнічує постактиваційну депресію, яка є ключовим механізмом запобігання розвитку спастичності.

**Отже, в пацієнтів із СВМН мобілізація уражених кінцівок і запобігання тривалому скороченому положенню уражених м'язів є, імовірно, найважливішими реабілітаційними заходами для запобігання та лікування гіпертонусу м'язів. На додачу до фізіотерапії з регулярними індивідуалізованими програмами розтягнення м'язів, позиціонуванням кінцівок, застосуванням корсетів і бандажів, важливе значення в лікуванні спастичності та пов'язаного з нею болю має застосування міорелаксантів.**

## Тіоколікозид

Серед класичних молекул міорелаксантів виокремлюють тіоколікозид, який має патогенетичний вплив на механізми розвитку спастичності, болю, при цьому він **практично позбавлений седативного ефекту** [5, 6]. Тіоколікозид є напівсинтетичним похідним колхікозиду – природного глікозиду, який міститься в рослині *Gloriosa superba*. Використовується в клінічній практиці понад 35 років як міорелаксант, протизапальний і знеболювальний засіб [7].

В Україні тіоколікозид представлений зокрема компанією «Уорлд Медіцин» під назвою Мускомед. Це єдиний препарат тіоколікозиду, доступний у трьох лікарських формах – капсулах для перорального прийому, розчині для ін'єкцій, а також у формі крему для місцевого застосування.

Тіоколікозид взаємодіє з рецепторами гамма-аміномасляної кислоти типу А (ГАМК-АР), а також зі стрихнінчутливими рецепторами гліцину в ЦНС [5, 6]. Тривалий час вважалося, що тіоколікозид діє як агоніст ГАМК-АР, викликає депресію ЦНС, що, своєю чергою, спричиняє розслаблення скелетних м'язів. Зниження активності задніх рогів спинного мозку зменшує ризик центральної сенситизації та розвитку невропатичного болю. Згодом було доведено експериментально, що тіоколікозид діє також як антагоніст рецептора ГАМК-А, що може пояснювати міорелаксуючий ефект на супраспінальному рівні, через систему низхідних інгібіторних шляхів. Окрім того, на різних рівнях нервової системи спостерігається гліциноміметична дія тіоколікозиду, що також може сприяти міорелаксації [7].

Завдяки цим властивостям тіоколікозид впливає на м'язові спазми як місцевого, так і центрального походження, що можуть виникати при ревматологічних захворюваннях, після травм спинного мозку, інсультів. Окрім того, тіоколікозид чинить знеболювальний та протизапальний ефекти, що має не лише симптоматичне, а й **патогенетичне значення** при лікуванні спастичності [5, 6].

## Клінічні дані

Два багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження підтвердили ефективність і безпеку тіоколікозиду при лікуванні болю в нижній частині спини [8, 9]. Біль у попереку – поширений

стан серед населення середнього віку, зазвичай пов'язаний із м'язовим спазмом, який відповідає за виникнення болю, а також за його стійкість. Прийом 4 мг тіоколікозиду 2 р/день протягом 5 днів забезпечував ефективне та безпечне лікування пацієнтів із гострим болем у попереку, що супроводжується м'язовим спазмом [8].

Ефективність тіоколікозиду порівняно з тизанідом оцінювали в рандомізованому дослідженні у 60 пацієнтів віком від 18 до 65 років із клінічним діагнозом м'язового спазму, пов'язаного з болем у попереку [10]. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) виразності болю в спокої, ВАШ для оцінки втомлюваності, сонливості, запаморочення та пильності використовувалися для самооцінки ефективності та безпеки лікування. Також оцінювали рухливість, виразність м'язового спазму та споживання анагетиків. Обидві групи продемонстрували стійке полегшення симптомів, проте в групі тіоколікозиду були досягнуті статистично значно кращі результати протягом 7 днів лікування за показниками як ефективності, так і переносимості.

Вплив тіоколікозиду на психомоторні показники спеціально оцінювали в пацієнтів із гострим болем у попереку порівняно з тизанідом. За ВАШ і психометричними тестами реєстрували втомлюваність, сонливість, запаморочення та пильність. Установлено, що тіоколікозид щонайменше є таким самим ефективним, як і тизанідин щодо полегшення болю та спазму, але на відміну від тизанідину він **не чинить седативного ефекту** [11].

## Додаткові властивості

Нові дослідження відкрили перспективу застосування тіоколікозиду як протипухлинного засобу. Встановлено, що тіоколікозид є потужним інгібітором активації ядерного фактора транскрипції каппа-В (NF- $\kappa$ B) і виявляє антипроліферативну, проапоптотичну та протизапальну дію. В експериментах *in vitro* тіоколікозид пригнічує проліферацію клітин лейкемії, мієломи, плоскоклітинної карциноми, раку товстої кишки та нирок [12]. Ще одним новим ефектом тіоколікозиду є профілактика втрати хрящової і кісткової тканини. Це ґрунтується на даних, які показали, що тіоколікозид пригнічує остеокластогенез, індукований рецепторним активатором ліганду NF- $\kappa$ B, шляхом інгібування каскаду запалення [13].

## Безпека

Застосування багатьох міорелаксантів центральної дії, як-от циклобензаприн, толперизон, баклофен, обмежене виразним седативним ефектом, а також пригніченням гемодинаміки. Крім того, при застосуванні циклобензаприну можливий розвиток потенційно небезпечного для життя серотонінового синдрому. Натомість в інструкції для медичного застосування препарату Мускомед зазначено, що цей лікарський засіб не чинить курареподібної дії, не викликає паралічу та не впливає на серцево-судинну і дихальну системи. Електроенцефалографічні дослідження показали, що тіококолікозид та його головний метаболіт не спричиняють седативного ефекту.

Перелік протипоказань до застосування препарату Мускомед досить стислий: підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; в'ялий параліч, м'язова гіпотонія; вагітність; період годування груддю; дитячий вік до 16 років.

Оскільки тіококолікозид діє як антагоніст ГАМК у ЦНС, при його застосуванні можливий розвиток епілептичних нападів, але це більшою мірою стосується пацієнтів, які страждають на епілепсію або на захворювання, що супроводжуються ризиком виникнення судом.

Згідно з даними доклінічних досліджень, один із метаболітів тіококолікозиду SL59.0955 гіпотетично може спричинити анеуплоїдію (зміну кількості хромосом у клітинах, що діляться). Анеуплоїдія вважається фактором ризику тератогенності. Через це в 2014 р. Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) обмежило використання тіококолікозиду. Нещодавно Каплан і співавт. оцінили результати 48 вагітностей, пов'язаних у часі з лікуванням тіококолікозидом [14]. Зі 42 вагітностей із застосуванням препарату в I триместрі 31 закінчилася народженням живих дітей, 4 – викиднем, а 7 – плановим перериванням. Серед народжених дітей 26 мали нормальний розвиток, у решти зафіксовано 2 великі та 3 незначні вроджені вади розвитку. Ці результати та попередні серії випадків у сукупності зміцнюють думку про те, що тіококолікозид навряд чи є значним тератогеном. Звіт EMA за 2014 р. має бути переглянуто, щоб відмінити цей висновок; так вважають автори дослідження, але поточні обмеження на використання мають залишатися доти, доки не буде доступна детальніша інформація про безпеку [14].

системи цитохрому (CYP1A2, CYP2D6) перетинаються з антидепресантами, деякими антибіотиками, антиаритмічними засобами, іншими препаратами центральної дії. На практиці важко зібрати повний і точний лікарський анамнез, а спрогнозувати наслідки міжлікарських взаємодій

взагалі неможливо, тому перевагу краще віддавати препаратам без взаємодії з ферментами системи цитохрому.

Інформація щодо взаємодій тіококолікозиду з іншими ліками відсутня. Ймовірно, тому що ця молекула не метаболізується ферментами системи

цитохрому печінки. Метаболіти тіококолікозиду після глюкуронізації здебільшого виводяться з калом (79%) та сечею (20%). Цим тіококолікозид вигідно відрізняється від толперинозу і тизанідину з їхніми переліками численних міжлікарських взаємодій.

## Висновки

Тіококолікозид (Мускомед) – класичний і добре вивчений міорелаксант, котрий завдяки подвійному механізму дії впливає на спастичність як центрального, так і периферичного походження при різних неврологічних захворюваннях і травмах. Раціональність вибору тіококолікозиду обґрунтована відсутністю седативного ефекту та міжлікарських взаємодій через ферменти системи цитохрому. Три лікарські форми препарату Мускомед (розчин для ін'єкцій, капсули та крем) дозволяють індивідуально підібрати терапію кожному пацієнту з урахуванням його потреб і місця проведення лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.



# МУСКОМЕД — ЄДИНИЙ МІОРЕЛАКСАНТ У 3-х ФОРМАХ В УКРАЇНІ\*<sup>1</sup>

Thiocolchicoside

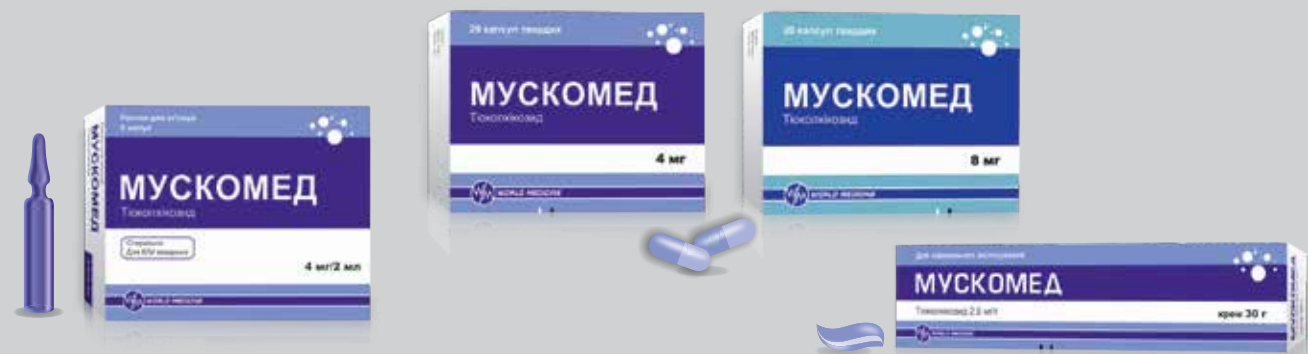
Завдяки подвійному механізму дії при:

- ✓ спастичності центрального генезу,
- ✓ рефлекторних болючих м'язових контрактурах<sup>2,3</sup>



Потужна міорелаксація, аналгетична та протизапальна активність<sup>3,4</sup>

БЕЗ седації і ризику взаємодії між компонентами терапії<sup>3,4</sup>



\*МУСКОМЕД - є єдиним представником в Україні фармакологічної групи Міорелаксанти з центральним механізмом дії, що випускається у 3 формах в самі - фермі розчину, капсули та крем

<sup>1</sup> За даними Quadrify/PharmBios Retail Audit  
<sup>2</sup> A.H. Ullmer et al. THIOLCHICOSIDE AS MUSCLE RELAXANT: A REVIEW International Journal of Pharmacy and Biological Sciences 2011 (ISSN: 2230-7265)  
<sup>3</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2811932/>  
<sup>4</sup> Інструкції до лікарських засобів

Інформація надана скорочено. З огляду на складність препарату та його механізм дії, рекомендується ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі сировини здоров'я. Питання та інформація щодо фармакокінетики та токсичності: +38 044 495 25 30 / info@wm-marketing.com.ua

МУСКОМЕД (розчин) Склад: 1 ампула (2 мл) містить тіококолікозиду 4 мг. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Фармакологічна група: Міорелаксанти з центральним механізмом дії. Показання: Додаткова терапія болючих м'язових контрактур у випадку гострих травматичних ушкоджень та підтримка функції у дорослих та підлітків віком від 16 років. Дія: Лікарський засіб протизапальний для застосування дією віном до 16 років. Протизапальна дія досягається завдяки діючій речовині або будь-якій допоміжній речовині лікарського засобу в певній частині, яка має протизапальну активність. Механізм дії невідомий. Категорія: Засіб протизапальний для внутрішнього вживання. Рекомендована максимальна добова доза становить 4 мг кожні 12 годин (8 мг на добу). Лікування не повинно перевищувати 3 дні поспіль. Побічні реакції: свербіж, кропив'янка, гіпотонія, сонливість, діарея, біль у шлунку. Категорія: Засіб протизапальний. За рецептом. Виробник: Міффарм Сін. А.Ш., Туреччина. Замовник: ЮРІД МЕДИКАЛ ІНН СІН. ВЕ. ТУРК. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРЖЕНО НАКА МОЗ України №2338 від 15.10.2020 р. П.Л. № UA/1417/01/01

МУСКОМЕД (капсули) Склад: 1 капсула містить тіококолікозиду 4 мг або 8 мг. Лікарська форма: Капсули тверді. Показання: Для додаткового корективного позначення болючих контрактур м'язів. Протизапальний засіб. Склад: тіококолікозид, натрію гідрофосфат, повідон, полісорбат 80, кремнію діоксид гідратований, кальцій стеарат, магнію стеарат. Категорія: Засіб протизапальний для застосування дією віном до 16 років. Дія: Лікарський засіб протизапальний для застосування дією віном до 16 років. Протизапальна дія досягається завдяки діючій речовині або будь-якій допоміжній речовині лікарського засобу в певній частині, яка має протизапальну активність. Механізм дії невідомий. Категорія: Засіб протизапальний. За рецептом. Виробник: Міффарм Сін. А.Ш., Туреччина. Замовник: ЮРІД МЕДИКАЛ ІНН СІН. ВЕ. ТУРК. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРЖЕНО НАКА МОЗ України №2338 від 15.10.2020 р. П.Л. № UA/1417/01/01

МУСКОМЕД (крем) Склад: 1 тюбик містить тіококолікозиду 2.5 мг. Показання: Симптоматичне лікування болючих контрактур м'язів: гострий період попереково-кривичного радикуліту; шийно-плечова невралгія; спастична крапивниця; посттравматичний біль; нострофічний біль. Склад: тіококолікозид, натрію гідрофосфат, повідон, полісорбат 80, кремнію діоксид гідратований, кальцій стеарат, магнію стеарат. Категорія: Засіб протизапальний для застосування дією віном до 16 років. Дія: Лікарський засіб протизапальний для застосування дією віном до 16 років. Протизапальна дія досягається завдяки діючій речовині або будь-якій допоміжній речовині лікарського засобу в певній частині, яка має протизапальну активність. Механізм дії невідомий. Категорія: Засіб протизапальний. За рецептом. Виробник: Міффарм Сін. А.Ш., Туреччина. Замовник: ЮРІД МЕДИКАЛ ІНН СІН. ВЕ. ТУРК. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРЖЕНО НАКА МОЗ України №2338 від 15.10.2020 р. П.Л. № UA/1417/01/01

Мускомед, як і всі інші лікарські засоби, потрібно приймати за схемою, яка регламентована в інструкції для медичного призначення, а саме – 8 мг кожні 12 год (16 мг/добу). Тривалість лікування не має перевищувати 7 днів поспіль у разі перорального застосування. За внутрішньом'язового введення максимальна доза не має перевищувати 4 мг кожні 12 год упродовж 5 днів.

Міжлікарські взаємодії слід обов'язково враховувати при застосуванні таких міорелаксантів, як тизанідин, толперизон, циклобензаприн, баклофен. Їхні метаболічні шляхи через спільні ферменти