

# Применение толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения у пациента с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом

И.С. Дыдыкина<sup>1</sup>, Е.М. Агафонова<sup>1</sup>, П.С. Коваленко<sup>1</sup>, М.Э. Иванова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
И.С. Дыдыкина. 115522, Москва, Каширское ш., 34А. dydykina\_is@mail.ru

**Для цитирования:**  
Дыдыкина И.С., Агафонова Е.М., Коваленко П.С., Иванова М.Э. Применение толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения у пациента с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом. Клин фармакол тер 2023;32(4):73-76 [Dydykina IS, Agafonova EM, Kovalenko PS, Ivanova ME. The use of extended-release tolperisone hydrochloride in a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):73-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-73-76.

Представлено описание случая назначения толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения пациенту с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом. Совместное применения миорелаксанта центрального действия и нестероидных противовоспалительных препаратов уже на 6-7-е сутки после начала приема сопровождалось значительным уменьшением боли в шейном, грудном и крестцово-подвздошном отделах позвоночника, исчезновением ночной боли и утренней скованности, увеличением амплитуды движений в шейном и поясничном отделе позвоночника. Эффект лечения сохранялся в течение месяца после его окончания. Инфицирование SARS-CoV-2 может сопровождаться артралгиями, миалгиями и усилением хронической боли не только в период острого респираторного заболевания, но и после исчезновения его признаков и получения отрицательных тестов на COVID-19. Необходимо взвешенно оценивать состояние пациентов, перенесших эту инфекцию, так как усиление боли в мышцах и суставах необязательно отражает обострение ревматического заболевания. Механизмы возникновения боли при вирусной инфекции широко обсуждаются, но до сих пор точно не установлены, так же как и способы лечения этой боли.

**Ключевые слова.** Анкилозирующий спондилит, постковидный синдром, толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения, миалгии, артралгии.

**В** истории медицины самые драматические события и безусловные достижения связаны с изучением инфекций и

внедрением вакцинопрофилактики, а также с изучением боли и применением анальгетиков, адъювантов и миорелаксантов. Мы являемся свидетелями, “жертвами” и непосредственными участниками борьбы с пандемией COVID-19 и его последствиями, которые объединены термином “постковидный синдром” (лонг-ковид).

Уже в начале 2020 года, т.е. спустя 4-6 мес после начала пандемии, появился целый ряд публикаций и обзоров, свидетельствующих о том, что боль является распространенным симптомом COVID-19 [1,2]. Многие пациенты страдали не только от проявлений острого респираторного заболевания, но и от мышечной боли (миалгии) и/или боли в суставах (артралгии), боли в горле и головной боли. Миалгии и/или артралгии у пациентов с COVID-19 были обусловлены как самим вирусным заболеванием, так и другими факторами, например, дискомфортом при длительном пребывании в положении лежа на животе при респираторной поддержке [2]. Отмечено, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает усиление хронической боли и обострение хронических заболеваний внутренних органов, суставов и позвоночника. Механизмы возникновения боли при вирусной инфекции широко обсуждаются, но до сих пор точно не установлены [1-6].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения и целого ряда авторов, около 20% пациентов в течение 12 недель и более после коронавирусной инфекции отмечают различные симптомы, которые невозможно объяснить наличием другой болезни [7]. К долгосрочным симпто-

мам, возникающим волнообразно или на постоянной основе, относят слабость, субфебрилитет или гипотермию, одышку, ощущение неполного вдоха, миалгии, артралгии, боли в спине, головные боли, сосудистые и кожные проявления, нарушение сердечного ритма, изменения артериального давления, головокружения, когнитивные нарушения с потерей памяти, дезориентацией в пространстве, чувством тревоги и паническими атаками, а также многие другие. Эти симптомы могут “конкурировать” с проявлениями имеющегося хронического заболевания или способствовать их нарастанию, вызывать тревогу и желание усилить терапию, особенно в тех случаях, когда у пациентов имеется иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ).

В развитии COVID-19, постковидного синдрома и ИВРЗ имеется ряд общих механизмов, основанных на возникновении аутоиммунных реакций, воспалении, гиперкоагуляции и развитии фиброза [6]. В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждался вопрос о том, что у пациентов с ИВРЗ риск инфицирования SARS-CoV-2 и смерти от COVID-19 выше, чем в общей популяции [8]. Однако последнее не получило подтверждения в целом ряде работ, в том числе основанных на анализе данных, полученных в клинической практике [9,10].

При изучении особенностей течения COVID-19 у 32 пациентов в возрасте в среднем  $50,8 \pm 16,5$  лет, страдающих ревматоидным артритом, Е.С. Аронова и соавт. отметили достоверную положительную корреляцию между усилением артралгий и активностью РА. Наиболее частыми симптомами постковидного синдрома, наблюдавшегося у 23 (72%) пациентов, были слабость и повышенная утомляемость (у 6), проблемы с концентрацией внимания (у 7), ухудшение памяти (у 6), нарушение сна (у 7), усиление боли в суставах (у 7), одышка при физической нагрузке (у 6), колебания артериального давления (у 5), тахикардия (у 4). Медиана числа проявлений постковидного синдрома, отмечавшихся одновременно у 1 пациента, составила 10 (7;12) [11].

В недавно опубликованном обзоре, посвященном анализу течения COVID-19 и его исходов у пациентов с аксиальным спондилоартритом, Ш.Ф. Эрдес и соавт. задают вопрос “Действительно ли при спондилоартрите наблюдается более легкое течение COVID-19 и связано ли это с применяемой противовоспалительной терапией?” [10]. В базе данных PubMed по поисковому запросу (*COVID-19 OR SARS-CoV-2*) AND (*spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis OR axial spondyloarthritis*) авторы выявили 179 источников, а в базе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) по запросу (*COVID-19, или SARS-CoV-2, или коронавирусное заболевание*) и (*спондилоартриты, или анкилозирующий спондилит, или аксиальный спондилоартрит*) – всего 4, что указывало на недостаточность данных [10]. Расширение сведений о течении COVID-19 и постковидного синдрома у пациентов с аксиальным спондилоартритом представляет

интерес.

Пациент С., 1970 года рождения, постоянно проживающий в Москве, наблюдается в клинике НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой около четырех лет с диагнозом анкилозирующего спондилита. Впервые обратился в клинику в 2019 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в грудном и поясничном отделе позвоночника, крестце, тазобедренных и коленных суставах, мелких суставах стоп. Отмечал утреннюю скованность во всем теле в течение часа после пробуждения.

Считает себя больным с лета 2018 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции возникли артриты и боль воспалительного ритма в пояснице и крестце, в то время как боль в позвоночнике периодически отмечал до этого в течение 8 лет. В связи рецидивирующим артритом правого коленного сустава эпизодически самостоятельно принимал нимесулид 200 мг/сут с частичным эффектом. При обследовании в клинике в мае 2019 г. выявлены признаки активного сакроилиита и спондилита при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Концентрация С-реактивного белка (СРБ) составляла 60 мг/л. Обнаружен HLA B27. Диагностирован HLA B27 позитивный анкилозирующий спондилит, ранняя клиническая стадия, активность высокая (BASDAI 6,8) с внеаксиальными проявлениями (артрит, коксит, энтезит), функциональная недостаточность 2 степени. В условиях стационара проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1,5 г внутривенно с положительным эффектом, рекомендован постоянный прием эторикоксиба 90 мг/сут.

Несмотря на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами в течение последующего года сохранялись выраженный болевой синдром и скованность в позвоночнике, часто рецидивировал артрит с поражением периферических суставов, преимущественно коленных, определялись высокая лабораторная активность заболевания (содержание СРБ достигало 94 мг/л) и признаки активного двухстороннего сакроилиита на МРТ. В августе 2020 г. в рамках клинического исследования начато лечение ингибитором янус-киназ упадациитинибом 15 мг/сут, которое привело к значительному улучшению состояния, в том числе купированию боли в периферических и крестцово-подвздошных суставах и нормализации СОЭ и содержания СРБ.

В ноябре 2021 г. был вакцинирован против SARS-CoV-2 (две инъекции вакцины КовиВак с интервалом в 2 недели).

В январе 2023 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, сопровождавшуюся повышением температуры тела до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , болью в горле, мышцах и суставах. Диагноз COVID-19 подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. Учитывая легкое течение заболевания, компьютерная томография органов грудной клетки не проводилась. Лечился амбулаторно, соблюдал ограничительный режим (самоизоляция), принимал жаропонижающие и рекомендованные противовирусные препараты. Упадациитиниб был отменен на период

COVID-19 и назначен вновь после получения отрицательного теста на SARS-CoV-2.

В апреле 2023 г. несмотря на полное исчезновение признаков острого респираторного заболевания, сохранялись артралгии, миалгии, боль в области сухожилий и связок коленных и голеностопных суставов, верхних остей подвздошных костей с двух сторон, усилилось ощущение скованности, появилось выраженное ограничение движений в позвоночнике из-за боли в мышцах. При этом лабораторные признаки воспаления отсутствовали (СОЭ – 6 мм/ч, содержание СРБ – 0,8 мг/мл). В мае 2023 г. в соответствии с протоколом пациент был исключен из клинического исследования упацитиниба в связи с тем, что не была достигнута ремиссия анкилозирующего спондилита (счет BASDAI – 6,6), хотя СОЭ (8 мм/ч) и содержание СРБ (0,9 г/л) оставались нормальными, отсутствовали признаки активности сакроилиита по данным МРТ, а также клинические проявления артрита и признаки синовита периферических суставов при ультразвуковом исследовании.

При осмотре сохранялась сглаженность физиологических изгибов позвоночника. Ротация в шейном отделе позвоночника составляла 80° с обеих сторон, расстояние козелок–стена – 12 см, расстояние затылок–стена – 0 см, подбородок–грудина – 1 см, экскурсия грудной клетки – 3 см, модифицированный тест Шобера – 3,5 см, боковые сгибания – 15 см с обеих сторон. Определялись проявления мышечно-тонического синдрома, который характеризовался общей скованностью мышц, болезненным мышечным спазмом, снижением объема движений в поясничном и грудном отделах позвоночника. Изменения со стороны внутренних органов отсутствовали. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 120/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 65 в минуту, частота дыхательных движений 16 в минуту.

Пациенту было возобновлено лечение нестероидным противовоспалительным препаратом — НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут) в сочетании с омега-3 жирными кислотами 20 мг/сут. В течение 14 дней получал также толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения в дозе 450 мг один раз в сутки (Мидокалм Лонг®). Рекомендовано продолжить занятия лечебной физкультурой (ЛФК) без нагрузки на позвоночник и суставы. Присоединение миорелаксанта центрального действия уже через 6–7 дней от начала приема препарата сопровождалось значительным уменьшением боли в шейном, грудном и крестцово-подвздошном отделах позвоночника, исчезновением ночной боли и утренней и скованности и увеличением амплитуды движений в шейном и поясничном отделах позвоночника. Эффект лечения сохранялся в течение месяца после его окончания.

Механизм действия толперизона связан со способностью препарата блокировать натриевые каналы, оказывать стабилизирующее действие на мембраны клетки, снижать частоту формирования потенциалов действия в ноцицептивных периферических нервных волокнах,

тормозить повышенную рефлекторную активность в спинном мозге и подавлять усиленную импульсацию из ретикулярной формации ствола мозга [12]. Толперизон не обладает седативной активностью и не оказывает негативного влияния на психомоторные показатели и когнитивные функции, поэтому его можно назначать пациентам, которые водят автомобиль [13,14]. Применение толперизона пролонгированного высвобождения рекомендуется пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы, у которых имеется болезненный мышечный спазм на фоне спондилеза, спондилоартроза, остеоартрита крупных суставов, при цервикальном и люмбальном синдромах, при острой боли в нижней части спины и др. Препарат зарегистрирован также в качестве симптоматического средства для лечения спастичности после перенесенного инсульта. Толперизон не только уменьшает мышечный спазм, разрывая порочный круг боли, но и обладает собственным анальгетическим эффектом, потенцирует эффективность НПВП, способствует улучшению микроциркуляции в мышцах. Форма толперизона пролонгированного высвобождения создает стабильную концентрацию лекарственного вещества в организме и позволяет поддерживать ее в течение длительного периода времени. Прием препарата один раз в сутки способствует повышению приверженности пациентов к лечению и выполнению ими рекомендаций врача.

Следует отметить, что в рекомендациях Ассоциации ревматологов России по ведению больных анкилозирующим спондилитом и рекомендациях Международного общества по изучению спондилоартрита (SpondyloArthritis International Society – ASAS) миорелаксанты отсутствуют [15]. При этом в клинической практике более 50% пациентов с анкилозирующим спондилитом применяют миорелаксанты совместно с НПВП, в том числе от 40% до 80% – длительно [16]. Сочетание терапии толперизона гидрохлоридом, НПВП и ЛФК у пациентов с анкилозирующим спондилитом способствует увеличению объема движений, снижению активности заболевания и улучшению самочувствия [17]. Необходимы хорошо спланированные масштабные многоцентровые клинические исследования, которые позволили бы сделать окончательное заключение о месте миорелаксантов в лечении анкилозирующего спондилита.

**Конфликт интересов:** нет.

1. World Health Organization. General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. Available online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 15 June 2020).
2. Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection – molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci* 2020;10(7):465.
3. Meyer-Friele CH, Gierthmühlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep* 2021;6(1):e893.
4. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res* 2021;14:147-59.
5. Murat S, Dogruoz Karatekin B, Icagasioglu A, et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci* 2021;190(3):913-7.
6. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматоло-

- гии. Терапевтический архив 2021;93(5):537-50 [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2021;93(5):537-50. (In Russ.)].
7. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102-7.
  8. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(5):766-75..
  9. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):859-66.
  10. Эрдес Ш.Ф., Белов Б.С. Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации. Современная ревматология 2023;17(1):101-7 [ Erdes ShF, Belov BS. Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2023;17(1):101-7 (In Russ.)].
  11. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. COVID-19 и постковидный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология 2023;17(4):71-4 [Aronova ES, Belov BS Gridneva GI. COVID-19 and post-covid syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):71-4 (In Russ.)].
  12. Солцани Я., Фаркаш Ш. Анальгетическая активность миодкалма 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.)].
  13. Чибя Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А. и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(12):100-13 [Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2018;118(12):100-13 (In Russ.)].
  14. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther* 2020;45(4):774-82.
  15. 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.
  16. Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике. Современная ревматология 2015;9(3):21-5 [Gaidukova 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.)].
  17. Дубинина Т.В., Кузяков С.Н., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф. Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите? Научно-практическая ревматология 2016;54 (Прил 1):38-42 [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 (In Russ.)].

## The use of extended-release tolperisone hydrochloride in a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome

I.S. Dydykina<sup>1</sup>, E.M. Agafonova<sup>1</sup>, P.S. Kovalenko<sup>1</sup>, M.E. Ivanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

SARS-CoV-2 infection can induce or worsen joint and muscle pain both in the acute phase and after disappearance of respiratory symptoms of COVID-19. The condition of patients with immune inflammatory diseases who have a history of recent COVID-19 should be assessed carefully, since worsening arthralgia and myalgia not always indicate an exacerbation of rheumatic disease. The mechanisms of pain induced by viral infection remain indecisive, as well as approaches to their treatment. The authors report tolperisone hydrochloride extended release administration to a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome. Treatment with centrally acting muscle relaxant and non-steroidal anti-inflammatory drug rapidly improved pain in the cervical, thoracic and sacroiliac spine, alleviated night pain and morning stiffness, and increased the range of motion in the cervical and lumbar spine. The effect of treatment persisted within a month after its completion.

**Key words.** *Ankylosing spondylitis, post-Covid syndrome, tolperisone hydrochloride extended release, myalgia, arthralgia.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.S. Dydykina. Kashirskoye sh., 34A, Moscow, 115522, Russia. dydykina\_is@mail.ru.

**To cite:** Dydykina IS, Agafonova EM, Kovalenko PS, Ivanova ME. The use of extended-release tolperisone hydrochloride in a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):73-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-73-76.