

Терапевтический потенциал толперизона (Мидокалм) в лечении неспецифической боли в нижней части спины

Н.В. Титова

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России

Для корреспонденции:
Н.В. Титова, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
nattitova@yandex.ru.

Для цитирования:
Н.В. Титова. Терапевтический потенциал толперизона (Мидокалм) в лечении неспецифической боли в нижней части спины. Клин фармакол тер 2022;31(1):14-19 [Titova N. Tolperisone for the treatment of low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):14-19 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-14-19.

Толперизон — миорелаксант центрального действия, который оказывает действие на патогенетический круг “боль—мышечный спазм—боль” при неспецифической боли в спине. Толперизон обладает выраженным миорелаксирующим и анальгетическим действием. При болях в спине препарат может использоваться в виде монотерапии или в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами. Преимуществом толперизона перед другими миорелаксантами является наилучший профиль безопасности и минимальный риск развития седации, что подтверждается результатами клинических исследований, в том числе сравнительных, и данными изучения психомоторных реакций на фоне приема толперизона. Новая форма толперизона пролонгированного действия (Мидокалм Лонг 450 мг) обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые позволяют поддерживать стабильную концентрацию активного вещества в крови в течение 24 ч и снизить кратность приема до одного раза в сутки, что способствует повышению приверженности к лечению.

Ключевые слова. Толперизон, Мидокалм, миорелаксант, мышечный спазм, неспецифическая боль, боль в спине.

Боль в спине — одна из наиболее частых жалоб, которые пациенты предъявляют на приеме у терапевта и невролога. Чаще всего врач сталкивается с неспецифической болью в спине. Такой диагноз устанавливают после исключения специфических причин болевого синдрома и компрессионных поражений нервных структур вертеброгенного генеза. Источником неспецифической боли в спине являются структуры позвоночно-двигательного сегмента (фиброзное кольцо межпозвоночного диска, фасеточные суставы, крестцово-под-

здошное сочленение, а также связки, сухожилия и фасции мышц). Формирующееся на фоне болевого синдрома рефлекторное мышечно-тоническое напряжение, сначала имеющее компенсаторный характер (создание мышечного корсета при боли и иммобилизация заинтересованного участка тела), постепенно становится самостоятельным вторичным источником боли, замыкая порочный круг “боль—мышечный спазм—боль”. В спазмированной мышце нарушается кровоток, выделяются аллогенные вещества и формируется самостоятельный источник ноцицептивной импульсации, которая поступает в задние рога спинного мозга. Патологическая ноцицептивная стимуляция на уровне задних рогов спинного мозга способствует повышению активности рецепторов глутамата. Последующая активация мотонейронов передних рогов усиливает мышечное тоническое напряжение. Длительное сохранение боли способствует повышению возбудимости нейронов ЦНС как на уровне спинного мозга, так и на уровне головного мозга (ядер таламуса, соматосенсорной коры головного мозга), т.е. развитию центральной сенситизации — механизму, лежащему в основе хронизации боли [1,2].

Понимание роли мышечного спазма в генезе болевого синдрома послужило основанием для изучения потенциала миорелаксантов и их включения в схемы лечения у пациентов с болью в спине. Наибольшее распространение в клинической практике получил толперизон (Мидокалм).

Механизм действия толперизона

Толперизон — дериват пиперидина. Химическая структура толперизона сходна со строением лидокаина. Толперизон представляет собой миорелаксант центрального дей-

ствия, блокирующий активность спинальных сегментарных рефлексов (рис. 1). Изучение механизма его действия показало, что препарат обладает мембраностабилизирующим действием. Он ингибирует вольтажзависимые натриевые каналы периферических и центральных восходящих путей болевой системы и блокирует кальциевые каналы N-типа в задних рогах спинного мозга, что приводит к высвобождению возбуждающего нейромедиатора глутамата, уменьшению передачи болевых импульсов в ЦНС и, следовательно, снижению сенситизации ноцицептивных нейронов [3]. Толперизон эффективно ингибирует афферентный ноцицептивный вход в спинной мозг и ослабляет спинальные рефлексы. Он является специфическим ингибитором моносинаптических рефлексов и частично полисинаптических рефлексов. Толперизон тормозит распространение потенциала действия как в миелинизированных А-волокнах, так и в немиелинизированных С-волокнах и вызывает угнетение потенциалов действия в вентральных корешках, вызванных возбуждением дорсальных корешков. Таким образом реализуется аналгетическое действие препарата и происходит разрыв сегментарного “порочного круга” боли на уровне *substantia gelatinosa*. Толперизон ингибирует также нисходящее норадренергическое тоническое облегчение на уровне спинного мозга и снижает активность нисходящих ретикуло-спинальных проекций. Ретикулоспинальный путь играет важную роль в поддержании и распределении мышечного тонуса. Нормализация тонуса мышц при этом происходит за счет снижения рефлекторного ответа ретикулярной формации и уменьшения количества нисходящих импульсов к мышце, т.е. за счет влияния на супрасегментарные структуры, вовлеченные в ноцицепцию. Кроме подавления сенситизации и антиспастического действия, толперизон обладает адреноблокирующим и спазмолитическим действием, за счет чего может улучшать кровоток в спазмированной мышце и снижать ее тонус. Таким образом препарат реализует свои эффекты

на уровне как периферического нейромоторного аппарата, так и спинного и головного мозга. Центральные механизмы действия толперизона подтверждаются данными (в том числе функциональной нейровизуализации) о его влиянии на ключевые зоны мозга, вовлеченные в обработку ноцицептивных сигналов (префронтальная кора, островок, таламус, вторичная соматосенсорная кора, ствол мозга) [4,5].

Эффективность и безопасность толперизона

Первое клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование толперизона было проведено в 8 реабилитационных центрах Германии в 1996 году. Эффективность и безопасность препарата изучали у пациентов с рефлекторным мышечным спазмом на фоне дегенеративных заболеваний позвоночника и суставов. В исследование были включены 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет. В группу активного лечения вошли пациенты, которые получали толперизон в дозе 300 мг/сут в течение 21 дня. Для объективизации эффектов толперизона использовались такие показатели, как порог болевой чувствительности к давлению, который фиксировался в 16 симметричных точек туловища и конечностей с помощью специального устройства (Pressure Tolerance Meter), балл по шкале общего клинического впечатления (оценка врачом напряжения мышц и подвижности позвоночника) и общая оценка пациентами эффективности в отношении интенсивности боли, ощущения мышечного спазма и подвижности позвоночника. По сравнению с плацебо толперизон вызывал уменьшение мышечно-скелетной боли и болезненного мышечного спазма, что фиксировалось как клинически, так и с помощью инструментального метода. Различия между эффективностью толперизона и плацебо появлялись на 4-й день и постепенно нарастали на 10-й и 21-й день терапии. Разница между толперизоном и плацебо на 21-й день была больше, чем на 10-й день терапии. Через 21 день частота “очень хорошего” эффекта в группе толперизона была достоверно

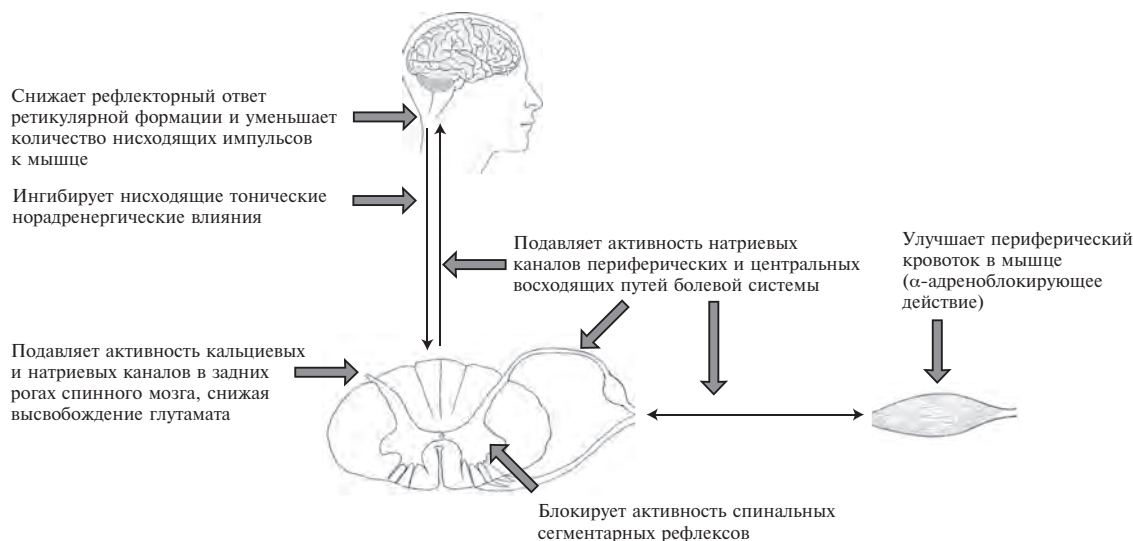


Рис. 1. Механизмы действия толперизона

выше, чем в группе плацебо ($p=0,02$). Предикторами хорошего ответа были возраст от 40 до 60 лет, занятия лечебной физкультурой и длительность боли в спине менее 1 года. Примечательным является тот факт, что 62% пациентов до начала исследования получали другие виды лечения, при этом 68% из них были резистентны к проводимой терапии. Частота и выраженность побочных эффектов, которые фиксировались клинически врачом, а также с помощью клинического и биохимического анализов крови, ЭКГ и показателей гемодинамики и субъективно по мнению пациентов, при приеме толперизона не отличались от плацебо [6].

В Германии было проведено самое крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование толперизона у 5130 пациентов ревматологического профиля с болевым синдромом и мышечным напряжением в шейном, поясничном и/или крестцовом отделах позвоночника. По сравнению с плацебо лечение толперизоном привело к уменьшению интенсивности боли на 75%, напряжения мышц на 70% и улучшению двигательных возможностей пациентов на 75%, а суммарный показатель эффективности препарата составил 73% [7].

В открытом проспективном многоцентровом несравнительном постмаркетинговом исследовании у 920 пациентов в 174 ортопедических центрах изучали антиспастическое действие толперизона при дегенеративных и воспалительных скелетно-мышечных заболеваниях. Толперизон применяли в дозе 150 мг 3 раза в день (450 мг/сут) в течение 7 дней. Мышечный тонус оценивали по шкале Ликерта. Значительное улучшение балла, отражающего мышечный тонус, мобильность и боль, на фоне лечения было зафиксировано уже на 3-й день терапии. Через 7 дней общий балл по шкале Ликерта уменьшился более, чем на 80% ($p<0,0001$). При этом сопоставимое улучшение наблюдалось на фоне монотерапии как нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), так и толперизоном, что позволяет рассматривать его как альтернативу НПВП у пациентов с болезненным мышечным спазмом, которые не переносят препараты этой группы или имеют противопоказания к их применению. Переносимость толперизона была очень хорошей. Случаев седации не наблюдали, а частота тошноты и неприятных ощущений в области желудка была менее 2% [8].

В другом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность 7-дневного курса лечения толперизоном в дозе 450 мг/сут или другим миорелаксантом тиакоколизидом в дозе 16 мг/сут. В данное сравнительное исследование были включены 250 пациентов с острой болью и мышечным спазмом в нижней части спины. Толперизон оказывал положительное влияние на такие объективные показатели, как расстояние от кончиков пальцев до пола, выраженность симптома Ласега (баллы), подвижность позвоночника по тесту Шобера и интенсивность боли в покое и при движении. При этом была отмечена тенденция к более высокой эффективности толперизона по сравнению с тиакоколизидом. Эффективность толперизона была

расценена как “отличная” у 67% пациентов, как “хорошая” – у 24%. Переносимость по мнению пациентов была “отличной” в 62% случаев и “хорошей” в 28%. Толперизон достоверно лучше переносился пациентами и значительно реже вызывал побочные эффекты, чем тиакоколизид [9].

Клинически значимое превосходство комбинации толперизона (Мидокалм) с НПВП над монотерапией НПВП было продемонстрировано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены 239 пациентов (от 18 до 65 лет) с острой неспецифической болью в нижней части спины. Пациенты основной группы получали Мидокалм и диклофенак, группы сравнения – плацебо и диклофенак. Толперизон назначали по следующей схеме: по 1 мл внутримышечно 2 раза в день с 1-го по 5-й день, затем в таблетированном виде по 150 мг 3 раза в день с 6-го по 14-й день. Диклофенак применяли внутрь по 50 мг 3 раза в день с 1-го по 5-й день, а с 6-го дня – на усмотрение исследователя. Эффективность оценивали по таким показателям, как функциональный статус и качество жизни (по опроснику нарушения жизнедеятельности Роланда-Морриса), а также общее клиническое впечатление врача и пациента (шкалы CGI-I и PGI-I), изменение расстояния от кончиков пальцев до пола, количество дней нетрудоспособности, степень изменения суточной дозы диклофенака, выраженность болевых ощущений в состоянии покоя и при движении (по визуально-аналоговой шкале [ВАШ]). По всем показателям эффективности комбинированная терапия толперизоном и НПВП превосходила монотерапию НПВП. В частности, комбинированная терапия привела к улучшению функционального статуса пациентов на 40,4% по сравнению с исходным состоянием, а монотерапия НПВП – только на 28,6%. По шкалам PGI-I и CGI-I статистически значимые различия между группами выявлены на каждом визите ($p<0,05$). Добавление Мидокалма позволяло улучшить функциональное состояние пациентов с неспецифической болью в спине, легче выполнять повседневные действия, быстрее и в большей степени устранить болевые ощущения. При анализе безопасности статистически значимых различий между комбинированной терапией Мидокалмом и НПВП и монотерапией НПВП не выявлено. Серьезных нежелательных явлений в исследовании не наблюдалось [10].

Преимущество комбинированной схемы лечения НПВП и толперизоном перед применением НПВП было также показано в открытом нерандомизированном проспективном исследовании у 242 пациентов (средний возраст – 45,72 года) с острой болью в нижней части спины. Сравнивали комбинацию толперизона (по 150 мг 3 раза в день) с ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день) и монотерапию ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день). Эффективность и безопасность оценивали через 8 и 14 дней терапии. Уменьшение боли было отмечено в обеих группах, однако комбинированная терапия характеризовалась более высокой эффектив-

ностью – достоверная разница между группами была отмечена уже на 8-й день терапии. При этом комбинированная терапия почти полностью купировала боль через 14 дней. Значимых различий в профиле безопасности между двумя группами выявлено не было. В группе комбинированной терапии нежелательные явления (тошнота, головокружение, боль в эпигастрии) были зафиксированы только у 4,8% пациентов, а в группе ацеклофенака – у 3,3% [11].

В другом исследовании добавление толперизона 450 мг/сут к НПВП при острой неспецифической боли в спине способствовало более быстрому выздоровлению по сравнению с монотерапией НПВП. Помимо уменьшения боли в обеих группах, комбинированная терапия миорелаксантом и НПВП привела к значительному более выраженному уменьшению продолжительности заболевания ($12,9 \pm 2,6$ и $22,3 \pm 3,4$ дня в двух группах, соответственно; $p < 0,05$) и временной нетрудоспособности ($10,3 \pm 1,0$ и $17,7 \pm 3,3$ дня; $p < 0,05$) [12].

Результаты проведенного в 2015 г. международного проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона в реальной клинической практике, в котором участвовали 13 стран, в том числе Россия, подтвердили высокую эффективность препарата при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. В анализ были включены данные 35383 пациентов. 25,84% из них оценили проведенное лечение толперизоном как “отличное”, 34,14% – как “очень хорошее”, 37,13% – как “хорошее”. В конце курса терапии 32,52% пациентов указали на полное отсутствие болевого синдрома. Нежелательные явления были отмечены у 19% пациентов. У 84,48% из них они расценены как легкие. Сочетание толперизона и НПВП не приводило к значимому увеличению частоты побочных эффектов [13].

Широкое применение Мидокалма в клинической практике вызвало необходимость систематизации данных клинических исследований. В 2018 году были проведены систематический обзор и мета-анализ 15 рандомизированных клинических исследований (3362 пациента). Из них 5 исследований (496 пациентов) имели высокий уровень доказательности и подтвердили анальгетический эффект миорелаксанта при острой боли в нижней части спины [14].

На основании результатов другого систематического обзора 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов (толперизона, тизанидина, баклофена, тиакоколизозид) при острой неспецифической боли в нижней части спины авторы сделали вывод, что миорелаксанты могут быть рекомендованы к применению в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками либо НПВП для облегчения боли и увеличения двигательной активности. Наиболее безопасными препаратами, не обладающими седативной активностью, были признаны тиакоколизид и толперизон [15].

Центральные миорелаксанты могут вызывать седа-

цию. Чтобы оценить скорость психомоторных реакций на фоне приема толперизона, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у 72 здоровых добровольцев. Оценивали эффект разовых доз толперизона 50 и 150 мг, а также 8-дневного курса приема. По таким показателям, как время простой реакции, множественной реакции и тест на психомоторную координацию, различий между толперизоном и плацебо выявлено не было, что подтверждает отсутствие седации при приеме толперизона [16].

Также была изучена влияние толперизона (450 мг/сут) по сравнению плацебо и циклобензаприном на способность управлять автомобилем и когнитивные функции. В исследование были включены здоровые добровольцы в возрасте от 21 до 55 лет с хорошими водительскими навыками. Оценивали способность водителя удерживать курс автомобиля в пределах полосы движения, а также выход автомобиля за пределы полосы движения, отклонение в скорости движения, превышение скорости на поворотах, удержание внимания водителем, наличие и количество столкновений. Толперизон в дозе 450 мг/сут не влиял на способность водителя управлять транспортным средством: результаты тестирования были сопоставимы с группой плацебо. Когнитивные функции оценивали с помощью компьютерного теста на замену цифр символами, который позволял оценить внимание, зрительную реакцию водителя, запоминаемость информации и скорость обработки информации мозгом. Показатели когнитивной функции при приеме толперизона были сравнимы с таковыми при приеме плацебо. При оценке сонливости, мотивации и навыка управления транспортными средствами различий между группами толперизона и плацебо также не выявили. И, напротив, в группе циклобензаприна изученные параметры значительно ухудшились по сравнению с группой плацебо [17].

Толперизон (Мидокалм) переносится лучше, чем другие миорелаксанты. Например, в одном исследовании у пациентов с болью в спине толперизон и тизанидин обладали сопоставимой эффективностью, а их анальгетическое и антиспастическое действие проявлялось примерно в одни и те же сроки. Однако общая частота нежелательных реакций при приеме тизанидина была значительно выше, чем при лечении толперизоном (13,1% и 1,3%, соответственно). У 5,3% пациентов, получавших тизанидин, наблюдалась сонливость, у 1,3% – общая слабость, у 3,9% – снижение АД, у 2,6% – сухость во рту. При применении Мидокалма больные отмечали только боли в животе – в 1,3% случаев [18]. По профилю безопасности у пациентов со спастичностью толперизон имел также преимущества перед баклофеном. Так, слабость в группе баклофена отмечалась в 26,7% случаев, а в группе толперизона – в 4,0%, сонливость – в 6,7% и 1,3%, соответственно [19].

Проблема приверженности пациентов к терапии

Плохая приверженность пациентов к терапии является важной причиной ее неэффективности. Это особенно

актуально для хронических заболеваний, при которых требуется длительный прием препаратов. Среди факторов, связанных с терапией, особую роль имеет режим приема лекарственного препарата и сложность схемы лечения [20]. Влияние кратности приема препарата на соблюдение предписанного режима терапии было проанализировано в мета-анализе у пациентов как с острыми, так и хроническими заболеваниями. Сокращение частоты приема назначенного препарата до одного раза в день улучшало приверженность к лечению и имело сопутствующие экономические преимущества [21].

По данным исследований и систематического обзора, имеется обратная зависимость между приверженностью к лечению и кратностью назначения препарата в сутки [22,23]. Увеличение частоты приема препарата в сутки уменьшает приверженность к терапии, а однократный прием увеличивает ее до 93%. При двухразовом приеме приверженность к лечению снижается на 6,7%, при трехкратном – уже на 13,5%, при четырехкратном – на 19,2% [24]. При сочетании режима терапии с однократным приемом препарата и регулярного общения с лечащим врачом можно достичь максимальной приверженности к лечению [25].

Весной 2021 г. в Санкт-Петербурге было проведено наблюдательное исследование (ОПТИМУС) по оценке приверженности к терапии в условиях реальной клинической практики. По данным опроса неврологов, терапевтов и ревматологов, 51,1% специалистов считают, что основным свойством препарата, ассоциированным с высокой приверженностью лечению, является удобство приема – один раз в день [26]. Учитывая вышесказанное, для повышения приверженности к лечению можно использовать формы пролонгированного действия, требующие только однократного приема.

Новая пролонгированная лекарственная форма толперизона (Мидокалм Лонг 450 мг)

Благодаря современным технологиям была разработана новая форма Мидокалма – Мидокалм Лонг 450 мг. Это форма с пролонгированным действием за счет модифицированного высвобождения активного вещества. Таблетка Мидокалм Лонг представляет из себя структуру с пленочной оболочкой снаружи и гидрофильным матриксом, содержащим 450 мг толперизона. В желудке происходит растворение пленочной оболочки, и спустя 2 ч таблетка покрывается слоем геля, который обеспечивает постепенное высвобождение молекул толперизона. За 24 ч таблетка почти полностью растворяется. В отличие от стандартной формы Мидокалма, которую необходимо принимать три раза в сутки, Мидокалм Лонг 450 мг, благодаря длительному периоду полувыведения, назначают однократно. Фармакокинетические особенности препарата Мидокалм Лонг 450 мг обеспечивают стабильную терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 24 ч. Это позволяет препарату оказывать действие и в ночное время, а также обуславливает предсказуемый терапевтический эффект и хорошую переносимость.

Чтобы сравнить терапевтическую эффективность и безопасность новой лекарственной формы толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм Лонг 450 мг один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (Мидокалм, три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование (III фазы) в двух параллельных группах у 239 пациентов (средний возраст – 41,3 и 41,9 года, соответственно). Для маскировки назначенной схемы терапии использовали метод двойного плацебо. Пациенты двух групп сравнения в течение 14 дней получали Мидокалм Лонг 450 мг один раз в сутки в комбинации с плацебо три раза в сутки или Мидокалм 150 мг три раза в сутки в комбинации с плацебо один раз в сутки. По основному показателю эффективности (шкала функциональных нарушений Роланда–Морриса) через 14 дней в обеих группах отмечено значительное улучшение жизнедеятельности пациентов – на $80,5 \pm 18,2\%$ и $78,9 \pm 15,8\%$, соответственно ($p=0,475$). Вторичными конечными точками были динамика двигательной активности и интенсивности боли по ВАШ в покое и при движении, общее клиническое впечатление и доза НПВП для дополнительного обезболивания. В обеих группах выявили существенное снижение интенсивности боли в покое и при движении и увеличение объема движений в поясничном отделе. По шкале общей оценки своего состояния 74,3% и 70,9% пациентов, получавших Мидокалм Лонг 450 мг и Мидокалм 150 мг, расценили эффект как “выраженное улучшение”. За время исследования пациенты двух групп приняли в среднем 15,1 и 16,1 таблетки диклофенака, соответственно. Статистически значимых различий между двумя группами по вторичным точкам, также как и по первичной точке, выявлено не было. Во время каждого визита фиксировали нежелательные явления, которые определяли на основании жалоб пациентов и результатов общего осмотра, измерения показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений), результатов электрокардиографии в 12 отведениях и анализов крови и мочи. Частота побочных эффектов не отличалась между двумя группами (13,4% и 17,5%, соответственно). Таким образом, исследование подтвердило терапевтическую эквивалентность и сопоставимый профиль безопасности препаратов Мидокалм Лонг 450 мг один раз в сутки и Мидокалм 150 мг три раза в сутки при острой неспецифической боли в нижней части спины [26].

Использование пролонгированной формы Мидокалма Лонг 450 мг, которую назначают один раз в день, является удобным решением, позволяющим улучшить приверженность к терапии, особенно при назначении комплексных терапевтических схем.

Заключение

В ряде клинических исследований показано, что при болезненном мышечном спазме добавление к стандартной терапии миорелаксанта толперизона (Мидокалм)

приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника. Толперизон включен в современные европейские и отечественные рекомендации по лечению острой и хронической неспецифической боли в нижней части спины [27–29]. Оптимальная эффективная и хорошо переносимая доза составляет 450 мг/сут. Длительность терапии определяется клинической ситуацией и не ограничена четкими сроками. Хотя толперизон является препаратом центрального действия, седативный эффект его очень низкий, что делает его лидером по безопасности среди других миорелаксантов. Новая недавно зарегистрированная пролонгированная форма толперизона – Мидокалм Лонг 450 мг предполагает однократный прием в течение суток, что, несомненно, повысит приверженность пациентов к проводимой терапии.

Конфликт интересов: нет.

- Toth C. Peripheral and central sensitization In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. C. Toth, D.E. Moulin (eds). Cambridge University Press, 2013, 51–64.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2–15.
- Hinck D, Koppenhfer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. *Gen Physiol Biophys* 2001;20(4):413–29.
- Kocsis P, Gajari D, Deli L, et al. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an pHMRI BOLD study. *Brain Res Bull* 2013;99:34–40.
- Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J* 2014;8:17–22.
- Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain* 1996;67(2–3):417–25.
- Kohne-Volland R, Strathmann AG. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). *Качественная клиническая практика* 2002;1:29–39.
- Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, openlabel study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physic India* 2011;59:33–7.
- Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J* 2012;6(2):115–22.
- Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;117(11):69–78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2017;117(11):69–78 (In Russ.)].
- Bhattacharya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil* 2012;23(2):74–8.
- Вербичкая С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Толперизон (Мидокалм) в комплексной терапии острой поясничной боли. *Клин фармакол тер* 2008;17(2):36–8 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Borisov KN. Tolperisone (Midocalm) in the treatment of low back pain. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2008;17(2):36–8 (In Russ.)].
- Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(12):104–9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 [Skoromet AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmaco-epidemiological observational project on the use of midocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015;115(12):104–9 (In Russ.)].
- Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017;21(2):228–37.
- Чиба 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 [Chiba L, Zhushupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants for pain in the lower back. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018;118(12):100–13 (In Russ.)].
- Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(4):137–42.

- 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;45:774–782.
- Батурич В.А., Рязцев В.С. Сравнительная оценка эффекта миорелаксантов при лечении болей в спине. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2015;10(1):105–6 [Baturin VA, Ryabtsev VS. Comparative assessment of muscle relaxants in treatment of back pain. *Medical News of North Caucasus* 2015;10(1):105–6].
- Agarwal S, Patel T, Shah N, Patel BM. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity. *Biomed Pharmacother* 2017;87:628–35.
- Вольская Е.А. Фармионика. Концепция пациентского комплаенса. *Ремедиум* 2013;11(201):6–15 [Volskaya EA. Concept of patient compliance. *Remedium* 2013;11(201):6–15 (In Russ.)].
- Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2013;20;7:419–34.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296–310.
- Shi L, Hodges M, Yurgin N, Boye KS. Impact of dose frequency on compliance and health outcomes: a literature review (1966–2006). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007;7(2):187–202.
- Lee VW, Pang KK, Hui KC, et al. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:978–985.
- Eisen S, Miller D, Woodward R, et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881–4.
- Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Приверженность лечению как ключевой фактор повышения эффективности консервативной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(12):51–6 [Samartsev IN, Zhivolupov SA. Medical adherence as the basis for effective therapy – current state of the art. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2021;121(12):51–6 (In Russ.)].
- van Tulder M, Becker A, et al. European guidelines for the management of acute non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15: S169–91.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(2S):7–16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2019;11(2S):7–16 (In Russ.)].
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2019;10(2):4–11 (In Russ.)].

Tolperisone for the treatment of low back pain

N.V. Titova

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian Research Medical University, Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Tolperisone is a centrally acting muscle relaxant that shows analgesic activity and can be used alone or in combination with NSAIDs for the treatment of nonspecific back pain. Compared with other muscle relaxants tolperisone has better safety profile and very low sedative activity. New extended-release form of tolperisone (Midocalm Long 450 mg) has optimized pharmacokinetic properties, which enable stable therapeutic blood concentration of active substance over 24 hours. Once-daily administration of prolonged acting drug improves adherence to treatment.

Key words. *Tolperisone, muscle relaxant, muscle spasm, nonspecific pain, back pain.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Titova. Ostrovityanova, 1, Moscow 117997, Russia. nattitova@yandex.ru.

To cite: Titova N. Tolperisone for the treatment of low back pain. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):14–19 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-14-19.