

Jan Kochanowski, Karol Tomalka

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański, Warszawa

Tolperyzon w leczeniu wzmożonego napięcia mięśniowego

Tolperisone in muscle tension

Streszczenie

Napięcie mięśniowe jest definiowane jako stan fizjologiczny związany z oporem napotykanym podczas biernych ruchów w stawach. Niewątpliwie problem kliniczny pojawia się u chorych z zaburzeniami napięcia mięśniowego, w tym ze wzmożonym napięciem mięśniowym określanym jako spastyczność. Wśród nich znajdują się m.in. pacjenci po udarze mózgu, ze stwardnieniem rozsianym oraz po urazach mózgu i rdzenia kręgowego. W celu obniżenia napięcia mięśniowego stosuje się u nich leczenie farmakologiczne, kinezy i fizykoterapię oraz leczenie operacyjne. Farmakoterapia zwiększonego napięcia mięśniowego o typie spastyczności obejmuje stosowanie leków podawanych miejscowo, dokanałowo i/lub doustnie. W pracy przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wzmożonego napięcia mięśniowego z zastosowaniem podawanego doustnie tolperyzonu.

Słowa kluczowe

napięcie mięśniowe, spastyczność, tolperyzon

Abstract

Muscle tension is defined as the physiological state associated with the resistance encountered during passive movements in joints. Undoubtedly, a clinical problem is seen in patients with muscular tone disorders and among them patients with increased muscular tone in a type of spasticity. Among these are post-stroke patients, patients with multiple sclerosis, and patients after brain and spinal injuries. In order to reduce increased muscle tension, we use: pharmacological treatment, kinesis and physical therapy, and surgical treatment. Pharmacotherapy of increased spasticity of muscle tone includes the use of topical, intrathecal, and/or oral medications. The data concerning the efficacy and safety of treatment of increased muscle tone with tolperisone administered orally were presented.

Key words

muscle tension, spasticity, tolperisone

Napięcie mięśniowe jest definiowane jako stan fizjologiczny związany z oporem napotykanym podczas biernych ruchów w stawach. Jest ono utrzymywane przez ciągły skurcz mięśnia na drodze odruchowej reakcji na rozciąganie i kontrolowane przez wzajemne unerwienie mięśni antagonistów i agonistów. Stan napięcia reguluje odruch na rozciąganie. Fizjologicznie napięcie mięśniowe jest wykorzystywane do zachowania postawy ciała, utrzymania rysów twarzy, szybkiego przejścia od stanu spoczynkowego do skurczu mięśnia oraz do współdziałania mięśni w czasie wykonywania różnych czynności.

Napięcie mięśniowe może ulegać zmianie w różnych chorobach neurologicznych: może wzrastać w stanach spastyczności (m.in. przy uszkodzeniu górnego neuronu ruchowego) i sztywności (w niektórych chorobach układu pozapiramidowego) lub ulegać osłabieniu, m.in. w chorobach obwodowego neuronu ruchowego, w chorobach mięśni i uszkodzeniach mózdzku. Regulacja napięcia mięśniowego odbywa się na kilku poziomach. Najwyższy z nich, czyli kora, nadzoruje ośrodki podkorowe, do których należą przede wszystkim ośrodki układu pozapiramidowego, twór siatkowaty, mózdzek i podwzgórze, a także bezpośrednio ośrodki rdzenia kręgowego. Ośrodki podkorowe, zarówno te, które zwiększają napięcie, jak i te, które je obniżają, są połączone z korą mózgu oraz z ośrodkami rdzenia kręgowego. W obrębie mięśnia „receptorami napięcia mięśniowego” są wrzecionko nerwowo-mięśniowe i aparat ścięgniasty Golgiego.

Niewątpliwie problemem klinicznym są zaburzenia napięcia mięśniowego. Ważną i liczną grupą chorych, u których dochodzi do wzmożonego napięcia mięśni, są pacjenci z uszkodzeniem ośrodkowego neuronu ruchowego, tzw. drogi piramidowej, które określa się mianem spastyczności. Termin ten wywodzi się z greckiego słowa *spastikos* oznaczającego szarpnięcie lub pociąganie. W badaniu klinicznym spastyczność oznacza wzrost oporu podczas biernego rozciągania mięśni, który jest zależny od prędkości ruchu. Nie jest on odbiciem stanu elementów mięśniowo-szkieletowych. Do grupy pacjentów ze spastycznością należą np. chorzy po udarze mózgu, ze stwardnieniem rozsianym, po urazach mózgu i rdzenia. Drugą liczną grupę stanowią pacjenci, u których wzrost napięcia mięśniowego jest spowodowany reakcją odruchową związaną z nieprawidłową czynnością np. kręgosłupa i stanowi odpowiedź o charakterze obronnym lub stabilizującym chorego kręgosłupa. Wzrost

napięcia mięśniowego nie zawsze jest niekorzystny dla pacjenta. U chorych z udarem mózgu pozwala częściowo zastępować siłę mięśniową w procesie rehabilitacji. Są jednak sytuacje, które wymagają obniżenia napięcia mięśniowego, zbyt duże może bowiem powodować niekorzystne następstwa, takie jak:

- trudności przy pielęgnacji,
- bolesne przykurcze,
- bolesne skurcze (spazmy),
- utrudnione wykonywanie ruchów czynnych i biernych,
- trudności w utrzymaniu prawidłowej pozycji ciała,
- zwiększone ryzyko powstawania odleżyn.

W celu obniżenia napięcia mięśniowego stosuje się: leczenie farmakologiczne, kinezy, fizykoterapię oraz leczenie operacyjne. Farmakoterapia zwiększonego napięcia mięśniowego o typie spastyczności obejmuje stosowanie leków podawanych miejscowo, dokanałowo i/lub doustnie. Miejscowo najczęściej stosuje się toksynę botulinową, a dokanałowo baklofen podawany przez pompę. Najliczniejszą grupę stanowią leki podawane doustnie. Do najczęściej stosowanych należą: baklofen, tolperyzon, tizanidyna, dantrolen, tiokolchikozyd, tetrazepam, mefenezyna, metokarbamol, prydynol, fenprobamat, diazepam, chlordiazepoksyd. Nie wszystkie one są dostępne w Polsce, a wśród najczęściej stosowanych w naszym kraju należy wymienić: tolperyzon, tizanidynę, baklofen, metokarbamol oraz pochodne benzodiazepin. *Tolperisone hydrochloride* (chlorowodorek 2,4-dimetylo-3-piperidynopropiofenonu) jest w Polsce niezwykle popularnym lekiem obniżającym napięcie mięśni poprzecznie prążkowanych. Charakteryzuje się dobrą skutecznością i wysoką tolerancją. Nie ma powinowactwa do receptorów cholinergicznym, serotonergicznym, dopaminergicznym czy adrenergicznymi. Nie obserwuje się, nawet w przypadku jego długiego stosowania, objawów sedacji ani zespołów odstawienia. Mechanizm działania tolperyzonu jest związany ze stabilizacją błony komórkowej neuronów ośrodkowego układu nerwowego (prawdopodobnie tworzącego siatkowatego), w obrębie dróg zstępujących rdzenia kręgowego w ośrodkach rdzenia kręgowego, a także nerwów obwodowych. Tolperyzon stabilizuje błonę komórkową poprzez hamowanie napływu sodu przez kanały sodowe zależne od napięcia, zarówno 1.6, które znajdują się we włóknach typu A, jak i 1.8, które w dużej liczbie występują we włóknach C, m.in. przewodzących ból. Tolperyzon działa także poprzez hamowanie prądu wapniowego, blokując kanały wapniowe

zależne od napięcia, szczególnie w obrębie błony presynaptycznej neuronów zwojów rdzeniowych w wyższych dawkach. To hamujące działanie przekłada się na obniżenie uwalniania glutaminianu, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia potencjału synaptycznego (*excitatory postsynaptic potential* – EPSP) [1, 2]. Dodatkowo mechanizm działania leku obejmuje wpływ na gospodarkę wapniową w retikulum endoplazmatycznym i ingerencję w syntezę prostaglandyn (działanie przeciwzapalne). Procesy te prowadzą do zahamowania odruchów mono- i polisynaptycznych rdzenia kręgowego, szczególnie w obrębie neuronów wstawkowych, co w następstwie daje obniżenie napięcia nerwowego.

Tolperyzon uchodził za lek niezwykle bezpieczny – do czasu ogłoszenia przez Europejską Agencję Medyczną (*European Medicines Agency* – EMA) ostrzeżenia dotyczącego objawów nadwrażliwości. Informację tę opublikowano na podstawie przypadków klinicznych opisanych w literaturze niemieckiej. Obecnie zaleca się stosowanie tolperyzonu tylko w objawach spastyczności poudarowej (zdaniem EMA w tym wskazaniu skuteczność leku jest najlepiej udokumentowana).

Analizując piśmiennictwo, można zauważyć, że faktycznie najwięcej ważnych badań dotyczących skuteczności tolperyzonu prowadzono u chorych po udarze mózgu. Na szczególną uwagę zasługują wyniki wielośrodkowego badania, podwójnie zaślepionej próby kontrolowanej placebo, opublikowane przez Stamenovą i wsp., dotyczące leczenia poudarowej spastyczności u 120 osób tolperyzonem w dawce 300–900 mg. Potwierdziły one nie tylko wysoką skuteczność tolperyzonu w indywidualnie dostosowanej dawce (przekraczającej zalecaną dawkę maksymalną 450 mg) w leczeniu spastyczności, lecz także to, że objawy uboczne (łagodne do umiarkowanych) wystąpiły w mniejszym odsetku w grupie przyjmującej lek niż w grupie przyjmującej placebo (19% vs 26%) [3].

Historia badań dotyczących skuteczności i tolerancji leczenia tolperyzonem jest długa. Jedną z pierwszych publikacji na ten temat była praca Pratzla i wsp. z 1996 r. [4]. W badaniu stosowano lek w dawce 300 mg doustnie przez 21 dni w leczeniu bolesnego odruchowego skurczu mięśni. Było to badanie prospektywne, w którym porównywano skuteczność tolperyzonu z placebo. Wyniki jednoznacznie potwierdziły skuteczność tolperyzonu, nie stwierdzono przy tym poważnych objawów ubocznych [4].

Również w pracy Rao i wsp. [5], w której porównywano tolperyzon z tiokolchikozydem w leczeniu

bólów dolnego odcinka kręgosłupa, stwierdzono nie tylko dobrą skuteczność tolperyzonu, lecz także znakomitą tolerancję. W pracy Prabhoo i wsp. pacjentom podawano 150 mg tolperyzonu przez 7 dni. Objawy uboczne w postaci nudności i dolegliwości żołądkowych obserwowano w mniej niż 2% przypadków [6]. Szczególnie ważna ze względu na ocenę bezpieczeństwa tolperyzonu jest opublikowana w 2015 r. praca Martosa i wsp. [7]. Dotyczyła ona pacjentów, którzy przyjęli wysokie dawki tolperyzonu (do 15 000 mg). Tolperyzon był podawany w monoterapii i w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Obserwowano 75 pacjentów, w tym 45 osób dorosłych i 30 dzieci. U 23 chorych nie wystąpiły żadne objawy przedawkowania, natomiast u 8 pacjentów pojawiły się ostro przebiegające dolegliwości związane z przedawkowaniem: senność, śpiączka (przy dawce > 3700 mg), napady drgawkowe i pobudzenie, a także objawy kardiologiczne i objawy ze strony układu oddechowego. Objawy te występowały po zastosowaniu dużych dawek tolperyzonu, przeciętnie 0,5–1,5 godziny po jego podaniu. Autorzy pracy stwierdzili, że dawka 1500 mg tolperyzonu może wywołać napad drgawek.

Na koniec warto wspomnieć o badaniu przeprowadzonym w grupie 35 383 pacjentów z 284 ośrodków z 13 krajów, u których stosowano preparat Mydocalm, którego substancją czynną jest tolperyzon. Działania niepożądane wystąpiły u 6603 pacjentów, co stanowiło 19% badanych. W 84,5% przypadków były to objawy łagodne. Ostrych objawów nie zaobserwowano u żadnego chorego. Jednocześnie badanie potwierdziło wysoką skuteczność tolperyzonu w leczeniu zespołów bólowych, którym towarzyszył skurcz mięśni, przy zachowanej wysokiej tolerancji, a także braku klinicznie istotnego wzrostu działań niepożądanych w terapii łączonej z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [8].

W tak krótkiej publikacji trudno zacytować wszystkie prace odnoszące się do obiektywnych badań dotyczących tolperyzonu. Komunikat EMA i nowe wskazania odnotowane w *Charakterystyce produktu leczniczego* wytyczają kierunek naszych obecnych działań podejmowanych w praktyce klinicznej. W przypadku tolperyzonu trzeba starać się unikać wysokich dawek (tj. powyżej 450 mg) i pilnie obserwować objawy mogące sugerować jego toksyczne działanie. Tolperyzon stosowany doustnie jest lekiem bezpiecznym przy zachowaniu zalecanych dawek (do 450 mg) w leczeniu wzmożonego napięcia mięśniowego.

Piśmiennictwo

1. Zygmunt M, Sapa J. Leki miorelaksacyjne – aktualna pozycja w leczeniu stanów spastycznych w ortopedii. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2015; 17: 423-430.
2. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J* 2014; 8: 17-22.
3. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K i wsp. A randomized, double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005; 12: 453-461.
4. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral dose of tolperisone hydrochloride in the treatment of pain full reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain* 1966; 67: 417-425.
5. Rao R, Panghate A, Chandanwale A i wsp. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J* 2012; 6: 115-122.
6. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T i wsp. A phase IV observational multi-centers, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in the patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 33-37.
7. Martos V, Hofer KE, Rauber-Luthy C i wsp. Acute toxicity profile of tolperisone in overdose. Observation poison centre-based study. *Clin Toxicol (Fila)* 2015; 53: 470-476.
8. Skoromets AA, Guckht AB, Galanov DV i wsp. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2015; 115: 104-109.

Adres do korespondencji:

prof. Jan Kochanowski
 Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki
 ul. Ceglowska 80
 01-809 Warszawa
 e-mail: own@tlen.pl