

Leki miorelaksacyjne – aktualna pozycja w leczeniu stanów spastycznych w ortopedii

Muscle relaxants – the current position in the treatment of spasticity in orthopedics

Małgorzata Zygmunt^(A,B,E,F), Jacek Sapa^(A,B,E)

Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

STRESZCZENIE

Stany napięcia mięśniowego często współtowarzyszą objawom bólowym w różnych jednostkach chorobowych ortopedyczno-neurologicznych. W celu opanowania tego bolesnego objawu chorobowego, oprócz leków przeciwbólowych, istotne znaczenie ma terapia uzupełniająca z wykorzystaniem tzw. leków miorelaksujących – rozluźniających mięśnie szkieletowe. Dostępne w obrocie farmaceutycznym miorelaksanty, tłumią impulsację ruchową za pośrednictwem różnych mechanizmów działania. Należą do nich takie leki jak: tyzanidyna, toksyna botulinowa, baklofen, tolperyzon, metokarbamol. Skojarzenie miorelaksantów z analgetykami znacznie poprawia skuteczność leczenia oraz pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych leków.

Słowa kluczowe: wzmożone napięcie mięśniowe, ból kręgosłupa, leczenie zachowawcze, leki miorelaksujące

SUMMARY

Muscle tone often exists concomitantly with pain symptoms in different neurological and orthopaedic disease entities. In order to overcome that painful symptom, it is crucial to integrate painkillers with adjunctive therapy using muscle relaxants which decrease the muscle tone. Muscle relaxants available in pharmaceutical trade suppress motor outflow through different mechanisms of action, these include drugs such as: Tizanidine, botulinum toxin, Baclofen, Tolperisone, Methocarbamol. Combining muscle relaxants with analgesics significantly improves the effectiveness of the treatment and allows to reduce drugs doses.

Key words: muscular hypertonia, spinal pain, non-invasive treatment, muscle relaxants

WSTĘP

Stany napięcia mięśniowego często współtowarzyszą objawom bólowym w różnych jednostkach chorobowych ortopedyczno-neurologicznych, takich jak: bóle kręgosłupa (w tym bóle krzyża), rwa kulszowa, rwa barkowa, choroba zwyrodnieniowa narządu ruchu, mialgia, urazy mięśni, czynnościowe przykurcze mięśniowe pourazowe i pooperacyjne, przykurcze mięśniowe psychogenne, spastyczne przykurcze kończyn pochodzenia mózgowego i rdzeniowego [1-3].

Ból w obrębie kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego (*low back pain*, LBP) jest jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych we współczesnej populacji [2-4]. Ze względu na powszechność zjawiska, a także coraz młodszy wiek pacjentów, należy do schorzeń cywilizacyjnych [1,3]. Sprzyjają temu siedzący tryb życia oraz ograniczona aktywność fizyczna. Częstym objawem towarzyszącym bólom kręgosłupa i potęgującym ich natężenie jest wzmożone napięcie mięśniowe [1,4]. Niezależnie czy wzmożone napięcie mięśniowe ma charakter pierwotny, czy wtórny powinno być leczone, gdyż jego obecność przyczynia się do zmian w krzywiznach kręgosłupa, zwłaszcza do zniesienia lordozy szyjnej lub lędźwiowej oraz potęguje ból mięśniowy.

Zwiększone napięcie mięśniowe zapoczątkowuje serię zdarzeń, które, poprzez ograniczenie prawidłowej funkcji mięśni i wzrost ich napięcia, prowadzi do powstawania przykurczów mięśniowo-ścięgnistych, deformacji kości i sztywności lub niestabilności stawów, co może w konsekwencji utrudnić lub uniemożliwić ruch stawów [5]. Stan ten może być bardzo bolesny, przyczynić się do ograniczenia aktywności ruchowej, a w konsekwencji utrudniać wykonywanie codziennych czynności. Jeśli wpłynie na długotrwale ograniczenie ruchu, często prowadzi do pojawienia się dodatkowych problemów zdrowotnych, a nawet do wtórnej niepełnosprawności [4].

Leczenie bólów kręgosłupa szczególnie na etapie poprzedzającym diagnostykę obrazową jest leczeniem objawowym – nakierowanym na przerwanie i złagodzenie bólu [1,4]. Ponieważ zwykle bóle te przebiegają ze wzmożonym napięciem mięśniowym, dlatego też w celu opanowania tego nieprzyjemnego, bolesnego objawu chorobowego, oprócz analgetyków, istotne znaczenie ma terapia uzupełniająca z wykorzystaniem leków miorelaksujących czyli rozluźniających mięśnie szkieletowe [2,3,6]. Niewątpliwą zaletą tak skojarzonego leczenia jest nie tylko poprawa skuteczności leczenia, ale także zmniejszenie dawki analgetyków, co ogranicza działania niepożądane występujące szczególnie po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [2].

Leki miorelaksujące, dzięki zdolności tłumienia odruchów synaptycznych i polisynaptycznych, ograniczają impulsację ruchową na drodze od ośrodkowego układu nerwowego do mięśni szkieletowych i odwrotnie. Dostępne w obrocie farmaceutycznym miorelaksanty, tłumią impulsację ruchową za pośrednictwem różnych mechanizmów działania (Tab. 1, Ryc. 1).

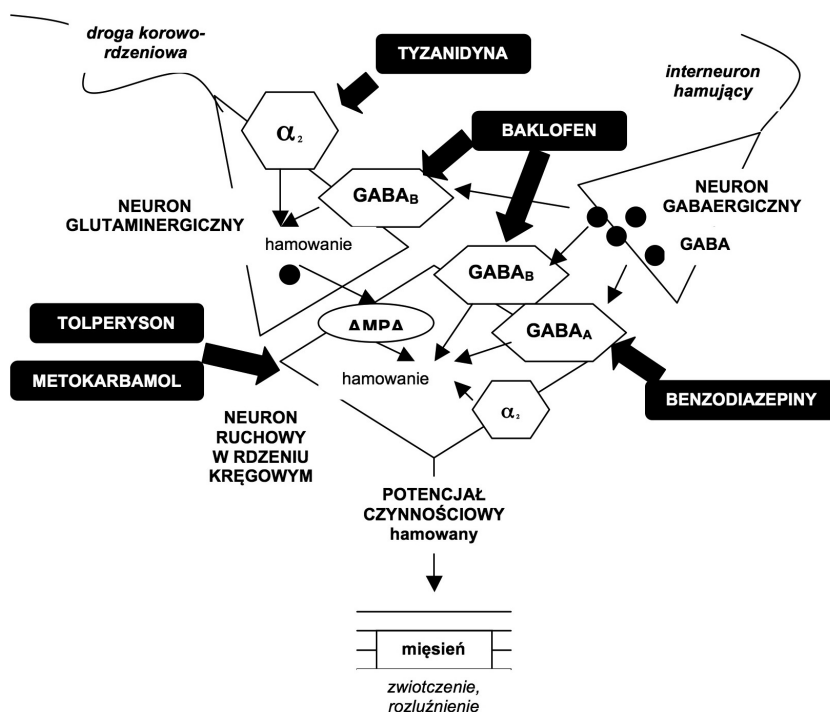
PRZEGLĄD FARMAKOLOGICZNYCH MOŻLIWOŚCI LECZENIA

Farmakoterapia (farmakologiczna regulacja napięcia mięśniowego):

- **Leki doustne**
 - tetrazepam
 - baklofen
 - tyzanidyna
 - tolperyzon
 - metokarbamol
- **Leki dokanałowe**
 - baklofen w pompie
- **Leki podawane miejscowo**
 - toksyna botulinowa

Tab. 1. Leki zmniejszające napięcie mięśniowe

Lek	Mechanizm działania	Efekty niepożądane
Metokarbamol	hamowanie α -motoneuronów rdzenia kręgowego	zmniejszenie łaknienia, nudności, bóle i zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia
Tetrazepam	agonista receptorów GABA A	senność, zawroty głowy, osłabienie mięśniowe, ciężkie reakcje skórne, uzależnienie
Baklofen	agonista receptorów GABA B	sedacja, zawroty głowy, osłabienie mięśniowe
Tyzanidyna	agonista rdzeniowych receptorów alfa2-adrenergicznych	sedacja, zawroty głowy, uszkodzenie funkcji wątroby
Tolperyzon	hamowanie interneuronów rdzenia kręgowego	bóle i zawroty głowy, osłabienie fizyczne, zaburzenia snu
Toksyna botulinowa	presynaptyczne zahamowanie uwalniania neuroprzekaźnika – acetylocholiny na poziomie złącza nerwowo-mięśniowego	rzadko gorączka, miejscowe zaczerwienienie, podrażnienie, ból, osłabienie mięśni do 2 tyg.



Ryc. 1. Miejsca działania najczęściej stosowanych leków miorelaksacyjnych (precyzyjne wyjaśnienie w tekście)

Leki te należą do dwóch kategorii. leki przeciwspastyczne (baklofen, toksyna botulinowa) oraz przeciwskurczowe (metokarbamol, tolperyzon) [7-11]. Tyzaniidyna łączy w sobie obydwie cechy. Pierwsze znalazły zastosowanie w leczeniu spastyczności spowodowanej: porażeniem mózgowym, stwardnieniem rozsianym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, natomiast leki przeciwskurczowe (benzodiazepiny oraz niebędące benzodiazepinami) – w nadmiernym napięciu mięśniowym, związanym np. z bólem kręgosłupa [7-9,12].

Tetrazepam jest pochodną benzodiazepiny, o silnym działaniu zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Jest agonistą receptorów $GABA_A$, działa ośrodkowo poprzez uwalnianie endogennego kwasu gamma-amino-masłowego (GABA), nasilając hamowanie pre- i postsynaptyczne [8]. Znalazł zastosowanie w objawowym leczeniu stanów związanych ze wzmożonym i bolesnym napięciem mięśni szkieletowych oraz przykurczów mięśniowych różnego pochodzenia. Niestety, jak każda benzodiazepina wykazuje działania niepożądane, obejmujące sedację, która pogarsza zdolności funkcjonalne oraz jakość życia pacjentów, a także zjawisko tolerancji i uzależnienia [8]. Ponadto, udokumentowano przypadki ciężkich reakcji skórnych, związanych ze stosowaniem **tetrazepamu**, takich jak: zespołu Stevensa–Johnsona, toksycz-

nej nekrozy naskórka, rumienia wielopostaciowego oraz reakcji na lek (lub wysypki) z eozynofilią i objawami układowymi, z których 11 zakończyło się śmiercią. Z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, **tetrazepam** został wycofany z lecznictwa, co znacznie zubożyło dostępny rynek miorelaksantów [13].

Tyzaniidyna działa ośrodkowo, jako agonista receptorów α_2 -adrenergicznych, zmniejsza wzmożone napięcie mięśni szkieletowych, poprzez hamowanie odruchów polisynaptycznych neuronów wstawkowych rdzenia kręgowego [2,3,7,8,14,15]. Jednak działania niepożądane niekiedy ograniczają jej zastosowanie [10]. Należy tu wymienić senność, łatwą męczliwość, zawroty głowy, hipotonię ortostatyczną, osłabienie siły mięśniowej, upośledzenie sprawności psychofizycznej i hepatotoksyczność [3,8,11].

Przeprowadzono wiele badań klinicznych, z zastosowaniem **tyzaniidyny**, w leczeniu zwiększonego napięcia mięśniowego [2,3,6,10,14,15]. Skuteczność terapeutyczną **tyzaniidyny**, podawanej w dawce 6 mg na dobę wraz z NLPZ (ketoprofen 100 mg/dobę) przez 5 miesięcy, oceniono u pacjentów cierpiących na dolegliwości bólowe kręgosłupa, przebiegające ze wzmożonym napięciem mięśni szkieletowych [1]. Na podstawie oceny bólu według skali VAS i badania podczas wizyt kontrolnych, u pacjentów stosują-

cych miorelaksant, w krótszym czasie w porównaniu z grupą kontrolną, uzyskano efekt terapeutyczny. Skojarzenie **tyzanidyny** z NLPZ, powodowało szybsze ustąpienie dolegliwości bólowych (częściowe w 2 dobie, całkowite w 4). Szczególnie szybki efekt początkowy uzyskano u pacjentów z rwą kulszową. Wartym podkreślenia, szczególnie wobec częstego stosowania miorelaksantów z NLPZ, jest gastroprotekcyjny efekt **tyzanidyny**, znajdujący potwierdzenie w analizie działań niepożądanych [1].

Miorelaksantem o działaniu miejscowym jest **toksyna botulinowa**, będąca białkiem produkowanym przez G (+) pałeczki jadu kiełbasianego (*Clostridium botulinum*) [8,10]. Mechanizm jej działania polega na tym, że łańcuch ciężki toksyny wiąże się z błoną presynaptyczną neuronu motorycznego i wprowadza łańcuch lekki do wnętrza neuronu. Łańcuch lekki z kolei enzymatycznie hamuje fuzję pęcherzyka synaptycznego z błoną presynaptyczną, co powoduje blokadę uwalniania acetylocholiny do szczeliny synaptycznej [8]. W rezultacie płytka nerwowo-mięśniowa zostaje unieczynniona. W konsekwencji prowadzi to do porażenia i zwiotczenia mięśni. Po pewnym czasie (4-6 miesięcy) z aksonu ruchowego następuje odrost (tzw. *sprouting*) i synapsa z powrotem ulega aktywacji.

Toksyna botulinowa znalazła zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, m.in. w ortopedii, w leczeniu spastyczności po urazach rdzenia kręgowego, w leczeniu przykurczów czynnościowych stawów oraz wspomagająco w operacjach ortopedycznych, w celu czasowego wyłączenia określonych grup mięśni [10]. Przeprowadzono wiele badań klinicznych, z udziałem dużej grupy pacjentów, potwierdzających korzystny wpływ **toksyny botulinowej** w leczeniu spastyczności, w porównaniu z placebo [10]. Niewątpliwą korzyścią wynikającą z jej stosowania, jest brak działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak sedacja czy obniżenie sprawności psychofizycznej [10]. Z drugiej jednak strony należy wziąć pod uwagę fakt, iż część osób może odczuwać objawy grypopodobne. W dłuższych obserwacjach u 5% osób, stwierdzono wytwarzanie przeciwciał obniżających efekt działania leku. Ograniczeniami metody jest konieczność powtórnych wstrzyknięć, ze względu na krótki czas trwania efektu biologicznego, jego nieodwracalność w trakcie działania toksyny oraz wysoki koszt terapii.

Baklofen jest strukturalnym analogiem GABA [7,16]. Pobudza receptory GABA_B, zlokalizowane pre- i postsynaptycznie [8,9,17]. Jego działanie pole-

ga na zwiększaniu presynaptycznej blokady bodźców zaczynających się głównie w rdzeniu kręgowym, co prowadzi do osłabienia ich przekaźnictwa [8]. Działa na poziomie rdzenia kręgowego oraz wpływa na ośrodki nadrdzeniowe. Można go stosować drogą doustną oraz w postaci pompy baklofenowej [7,16,17]. Podawanie doustne rozpoczyna się od małych dawek, które stopniowo zwiększa się, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. Rekomendowane dawki to 40-100 mg na dobę w dawkach podzielonych (ze względu na krótki okres półtrwania) [17]. Brak efektu terapeutycznego w ciągu 6-8 tygodni od uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki, wskazuje na konieczność odstawienia leku. Należy jednak pamiętać o stopniowej redukcji dawki, gdyż nagłe odstawienie może spowodować nasilenie niedowładu spastycznego lub wystąpienie zespołu z odstawienia.

Baklofen cechuje słaba penetracja do ośrodkowego układu nerwowego, co wiąże się z koniecznością zwiększenia dawki, a w konsekwencji pojawienia się objawów ubocznych [7, 8]. Najczęstsze objawy niepożądane to obniżenie napięcia psychoruchowego, zmęczenie, zawroty głowy, bezsenność, niedowład mięśni [8,18]. Objawy te są dawko-zależne. Długotrwałe stosowanie **baklofenu** powoduje także zmniejszenie efektu działania.

Ze względu na słabe przechodzenie **baklofenu** przez barierę krew-mózg, które wiąże się ze zwiększeniem dawki oraz metabolizowaniem większości leku na obwodzie, jeszcze przed dotarciem do miejsca działania, wprowadzono pompę baklofenową [7,9, 19]. Zbiornik takiej pompy umieszcza się drogą zabiegu chirurgicznego, na przedniej ścianie jamy brzusznej i łączy cewnikiem wprowadzonym dokonałowo, w górnym odcinku piersiowym kręgosłupa [18,20]. Ten sposób podawania leku, bezpośrednio do miejsca działania czyli ośrodkowego układu nerwowego, prowadzi do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego, stosując mniejszą dawkę oraz powoduje uniknięcie obwodowych efektów ubocznych [16]. Najczęściej dostarcza się wewnątrzoponowo 200-400 µg **baklofenu** dziennie. Podanie bezpośrednio do przestrzeni mózgowo-rdzeniowej, pozwala ominąć procesy wchłaniania leku i umożliwia leczenie spastyczności dawkami, co najmniej 100-krotnie mniejszymi od dawek stosowanych drogą doustną [7]. Efekty kliniczne dokonałowego podawania **baklofenu** dotyczą przede wszystkim leczenia spastyczności rdzeniowej i zostały potwierdzone w kilku badaniach klinicznych [7]. Oczekiwany efektami tej metody jest redukcja napięcia mięśniowego,

skurczów, bólu, poprawa zakresu ruchów oraz zmniejszenie dawek lub odstawienie innych leków miorelaksujących [7].

Tolperyzon działa hamująco na neurony wstawkowe w obrębie rdzenia kręgowego oraz na drogi polisyntyczne w obrębie tworzącego siatkowatego, układu limbicznego i podwzgórza [21,22]. Lek rozszerza także przejściowo naczynia obwodowe (zarówno poprzez bezpośrednie działanie na naczynia – blokowanie receptorów adrenergicznych, jak i poprzez obniżanie napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych w otoczeniu naczyń), poprawiając ukrwienie tkanek. Chociaż dokładny mechanizm działania **tolperyzonu** nie jest do końca wyjaśniony, przyjmuje się, że jego działanie związane jest głównie z hamowaniem kanałów sodowych bramkowanych napięciem i redukcją napływu jonów sodu do komórek [21,23]. **Tolperyzon**, zmniejszając przepływ jonów sodu, stabilizuje błony neuronalne [21,24-26]. W swojej budowie i działaniu stabilizującym błonę komórkową nerwów **tolperyzon** jest podobny do lidokainy.

Wskazaniem do stosowania **tolperyzonu** jest leczenie wspomagające w zapalnych i zwyrodnieniowych chorobach narządu ruchu przebiegających ze wzmocnionym napięciem mięśni oraz łagodzenie sztywności i bólu wywołanych wzmocnionym napięciem i przykurczem mięśni szkieletowych, niezależnie od etiologii. Pomimo działania ośrodkowego, jego potencjał do wywoływania senności jest niski, przy jednoczesnym odczuwalnym złagodzeniu napięcia mięśniowego, co stanowi jego niewątpliwą atut [23].

Tolperyzon charakteryzują się dużą skutecznością miorelaksacyjną w leczeniu bólu kręgosłupa [23, 26]. Postępowanie z pacjentem dotkniętym tą dolegliwością, wymaga indywidualnego podejścia z uwzględnieniem natężenia bólu, czasu jego trwania i objawów mu towarzyszących [27]. Ponieważ **tolperyzon** jest lekiem o dużej rozpiętości stosowanych dawek, istnieje możliwość dobrania indywidualnej dawki dobowej, która uwzględni wiek pacjenta lub choroby współistniejące. Dawkowanie leku można rozpocząć od 50 mg kończąc na 450 mg, a nawet w wybranych przypadkach dawkę dobową można podwoić. Dawka leku optymalna – 150 mg/3-4 na dobę. Przy jego dobrej tolerancji, zastosowanie powyższej dawki pozwala na zmniejszenie podaży analgetyków, gdy bólowi towarzyszy silna komponenta spastyczna. Skojarzenie **tolperyzonu** z opioidami czy NLPZ, znacznie poprawia skuteczność leczenia – obniżając napięcie mięśniowe osłabia stymulację bólową. Ponadto lek występuje w różnych formach, co ma duże znaczenie dla efektywnego leczenia pacjentów z bó-

lem kręgosłupa. Przy zaostrzeniu bólu lek można zastosować pozajelitowo, a potem, po uzyskaniu poprawy, kontynuować w postaci doustnej.

Tolperyzon był przedmiotem licznych badań klinicznych, mających na celu ocenę jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w nadmiernej spastyczności mięśni szkieletowych.

Ocenę skuteczności klinicznej **tolperyzonu** dokonano w badaniach Pratzel'a i wsp., gdzie lek zastosowano u pacjentów z bolesnym skurczem mięśniowym, na tle chorób rdzenia kręgowego lub chorób stawów. Jedna grupa otrzymywała doustnie 300 mg **tolperyzonu**, natomiast druga placebo przez okres 21 dni. **Tolperyzon** wykazał istotnie wyższą od placebo ($p = 0,03$) skuteczność, podnosząc próg czucia bólu związanego ze skurczem. W badaniach tych nie wykazano zwiększonej częstotliwości występowania efektów ubocznych, typowych dla ośrodkowo działających miorelaksantów [26,28].

W innym badaniu klinicznym, wykazano skuteczność **tolperyzonu** w zwalczaniu ostrych lub nawracających bólów związanych ze spastycznością mięśni dolnego odcinka kręgosłupa, u pacjentów bez oznak poważnej choroby kręgosłupa. W badaniu uczestniczyło łącznie 250 pacjentów z dolegliwościami bólowymi części krzyżowej kręgosłupa, którzy otrzymywali **tolperyzon** w dawce 150 mg 3 razy dziennie przez 7 dni. **Tolperyzon** skutecznie zmniejszył napięcie mięśni szkieletowych, mierzone odległością między palcami rąk i podłogą w skłonie ($p = 0,0001$ w 7 dniu), poprawiał mierzone w stopniach wychylenie stawu ($p = 0,017$ po 3 dniach i $p = 0,0001$ po 7 dniach) oraz tłumiał ból związany z ruchem i ból spoczynkowy mierzony wizualną skalą analogową VAS ($p=0,0001$).

Przytoczone badania kliniczne **tolperyzonu** potwierdziły jego skuteczność w dolegliwościach bólowych dolnego odcinka kręgosłupa, na tle przykurczu mięśni szkieletowych [26,29].

Metokarbamol jest lekiem o bogatej historii w farmakologii, który w obecnych czasach budzi duże zainteresowanie jako miorelaksant, mając na uwadze jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Znajduje zastosowanie w leczeniu objawowym zaburzeń mięśniowo-szkieletowych z bólem, w wyniku zwiększonego napięcia mięśni (zapalenia mięśni, stawów, ścięgien, zespół dyskowo-korzonkowy, po urazach i operacjach, choroby reumatyczne) oraz jako lek ułatwiający wykonywanie zabiegów chirurgicznych i rehabilitacyjnych lub umożliwiający wcześniejsze ich rozpoczęcie [30,31]. W dawkach stosowanych jako środek miorelaksujący, wykazuje również

niewielkie działanie uspokajające, które wraz ze zwiększeniem dawki ulega potencjalizacji [32].

Mechanizm działania **metokarbamolu**, podobnie jak tolperizonu, nie został w pełni poznany. Wiadomo jednak, że opiera się o hamowanie ośrodkowych odruchów synaptycznych [26,33-36]. Polega on na wybiórczym hamowaniu wielosynaptycznych odruchów rdzeniowych (drogi siateczkowo-rdzeniowe), a w szczególności hamowaniu α -motoneuronów rdzenia kręgowego [11]. **Metokarbamol** nie wpływa bezpośrednio na mięśnie prążkowane i płytkę nerwowo-mięśniową.

Długa obecność **metokarbamolu** na rynku farmaceutycznym (od 1953 roku) spowodowała, iż na przestrzeni lat jego skuteczność była oceniana w licznych badaniach i obserwacjach klinicznych, które zwerifikowały także bezpieczeństwo stosowania. Wykazano w nich jego aktywność miorelaksacyjną w stanach chorobowych przebiegających ze skurczem mięśni szkieletowych [11]. **Metokarbamol** okazał się skutecznym miorelaksantem w schorzeniach ortopedycznych, takich jak: ostra przepuklina kręgosłupa lędźwiowego, ostre nadwreżenie więzadeł lędźwiowych, ostry kręcz szyi, przepuklina szyjnego odcinka kręgosłupa [37]. W opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących porównania skuteczności **metokarbamolu** w zmniejszaniu napięcia mięśni szkieletowych z innymi uznanymi miorelaksantami, nie wykazano istotnych różnic w tym zakresie, zwłaszcza uwzględniając jako kryterium ustępowanie bólu, spowodowanego przykurczem mięśniowym [38-40]. Jego siła działania jest porównywalna do innych leków, m.in. tolperizonu, baklofenu oraz tizanidyny [38-40].

Skuteczność **metokarbamolu** jako środka łagodzącego nieprzyjemne doznania pochodzenia mięśniowego towarzyszące zabiegom chirurgicznym, została potwierdzona w badaniach przeprowadzonych przez Lookie i wsp. Wykazano w nich, że **metokarbamol** podany dożylnie wraz z acetaminofenem na krótko przed zabiegiem chirurgicznej wymiany stawu kolanowego lub biodrowego, prowadził do istotnego wzrostu tolerancji dolegliwości bólowych, będących następstwem chirurgicznej ingerencji, a także istotnie skracał całkowity okres rekonwalescencji pacjentów objętych zabiegiem [31].

W badaniach przeprowadzonych przez Valtonea, **metokarbamol** podawano w dawce 1500 mg, 59 pacjentom, u których występował skurcz mięśniowy.

Efekt obniżenia napięcia mięśniowego był obserwowany u 60% stosujących lek, a w grupie otrzymującej *placebo* poprawa występowała u 30%. Znamienna statystycznie różnica ($p < 0,01$) między grupami, może świadczyć o istotnej skuteczności klinicznej **metokarbamolu**. Lek był dobrze tolerowany, a częstotliwość efektów niepożądanych była podobna w obu grupach [41].

Skuteczność miorelaksacyjna **metokarbamolu** wykazana została w wielu badaniach klinicznych [13,37,42,43].

Europejska Agencja Leków (EMA) niedawno nałożyła ograniczenia dla niektórych leków zwiotczających mięśnie w LBP. **Tetrazepam** musiał nawet zostać wycofany z rynku farmaceutycznego. **Metokarbamol** pozostał nadal zatwierdzonym w tym wskazaniu lekiem zwiotczającym mięśnie. Jego skuteczność jest dobrze znana od wielu lat w leczeniu LBP, a podsumowanie badań efektywności **metokarbamolu** opublikowano w najnowszej publikacji Emricha z 2015 roku [13]. **Metokarbamol**, lek który przeżywa dziś pewien renesans w farmakoterapii stanów spastycznych, stanowi alternatywę terapeutyczną w stosunku do innych zarejestrowanych miorelaksantów.

PODSUMOWANIE

Представленные лекарственные препараты расслабляют мышцы скелетные, характеризуются высокой эффективностью в лечении острых болевых синдромов в заболеваниях ортопедических, протекающих с повышенным мышечным напряжением. Имея на уме их эффективность, не можем пропустить риск побочных действий. Следует помнить, что помимо седативного (связанного с дозой) могут возникнуть: боль и головокружение, нарушение зрения, тошнота и рвота.

Reasumując, należy pamiętać, iż oprócz właściwego doboru preparatu do indywidualnych potrzeb pacjenta (uwzględniając natężenie bólu, czas jego trwania oraz towarzyszące objawy), istotne znaczenie ma *edukacja lekowa* pacjenta realizowana przez lekarza przepisującego dany lek i farmaceutę wydającego ten lek. Postępowanie to ma na celu nie tylko gwarantować najbardziej skuteczną terapię, ale również do minimum ograniczyć ryzyko występowania działań niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Górka J. Effects of back pain treatment with tizanidine. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005; 7(3): 306-9.
2. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, Ambade R, Gupta A, Bartakke G. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009; 18(12): 1836-42.
3. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocholchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract* 2005; 59(7): 764-70.
4. Grzegorzczak J. Współczesne poglądy na temat rehabilitacji w bólach krzyża. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2005; 2: 181-7.
5. Kmieć T. Spastyczność- leczenie farmakologiczne. *Opieka paliatywna na dzień 2008*; 16: 135-9.
6. Rossi M, Ianigro G, Liberatoscioli G, et al. Eperisone versus tizanidine for treatment of chronic low back pain. *Minerva Med* 2012; 103(3): 143-9.
7. Narendran RC, Duarte RV, Valyi A, Eldabe S. The need for and provision of intrathecal baclofen therapy for the management of spasticity in England: an assessment of the Hospital Episode Statistics database. *BMJ Open* 2015; 5(6): 1-6.
8. Chang E, Ghosh N, Yanni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A Review of Spasticity Treatments: Pharmacological and Interventional Approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 2013; 25(1-2): 11-22.
9. Bethoux F, Boulis N, McClelland S, et al. Use of intrathecal baclofen for treatment of severe spasticity in selected patients with motor neuron disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27(9): 828-33.
10. Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H, et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iran J Neurol* 2013; 12(2): 47-50.
11. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T* 2014; 39(6): 427-35.
12. Rush R, Kumbhare D. Spasticity. *CMAJ* 2015; 187(6): 436.
13. Emrich OM, Milachowski KA, Strohmeier M. Methocarbamol in acute low back pain. A randomized double-blind controlled study. *MMW Fortschr Med* 2015; 157(5): 9-1.
14. Duffell LD, Brown GL, Mirbagheri MM. Facilitatory effects of anti-spastic medication on robotic locomotor training in people with chronic incomplete spinal cord injury. *J Neuroeng Rehabil* 2015; 12: 29.
15. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(12): 2209-15.
16. Huang S, Mao J, Wei B, Pei G. The anti-spasticity drug baclofen alleviates collagen-induced arthritis and regulates dendritic cells. *J Cell Physiol* 2015; 230(7): 1438-47.
17. Veerakumar A, Cheng JJ, Sunshine A, Ye X, Zorowitz RD, Anderson WS. Baclofen dosage after traumatic spinal cord injury: a multi-decade retrospective analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 129: 50-6.
18. Furr-Stimming E, Boyle AM, Schiess MC. Spasticity and intrathecal baclofen. *Semin Neurol* 2014; 34(5): 591-6.
19. Scannell B, Yaszay B. Scoliosis, spinal fusion, and intrathecal baclofen pump implantation. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015; 26(1): 79-88.
20. Dastgir A, Ranalli NJ, MacGregor TL, Aldana PR. Baclofen pump catheter leakage after migration of the abdominal catheter in a pediatric patient with spasticity. *J Neurosurg Pediatr* 2015: 1-5.
21. Kocsis P, Gajári D, Deli L, Gócze KZ, Pozsgay Z, Tihanyi K. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an fMRI BOLD study. *Brain Res Bull* 2013; 99: 34-40.
22. Sakitama K. The effects of centrally acting muscle relaxants on their trathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibers in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993; 63(3): 369-76.
23. Martos V, Hofer KE, Rauber-Lüthy C, Schenk-Jaeger KM, Kupferschmidt H, Ceschi A. Acute toxicity profile of tolperisone in overdose: Observational poison centre-based study. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(5): 470-6.
24. Ribí C, Vermeulen C, Hauser C. Anaphylactic reactions to tolperisone (Mydocalm). *Swiss Med Wkly* 2003; 133(25-26): 369-71.
25. Svensson P, Wang K, Arendt-Nielsen L. Effect of muscle relaxants on experimental jaw-muscle pain and jaw-stretch reflexes: a double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2003; 7(5): 449-56.
26. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J* 2014; 8: 17-22.
27. Bae JW, Kim MJ, Park YS, Myung CS, Jang CG, Lee SY. Considerable inter individual variation in the pharmacokinetics of tolperisone HCl. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45(2): 110-3.
28. 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.
29. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocholchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J* 2012; 6(2): 115-22.
30. Portenoy RK. Current pharmacotherapy of chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(1): 16-20.
31. Looke TD, Kluth CT. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement. *Orthopedics* 2013; 36(2): 25-32.
32. Kvien TK, Viktil K. Pharmacotherapy for regional musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(1): 137-50.
33. Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Madeleine P, Svensson P. Prophylactic tolperisone for post-exercise muscle soreness causes reduced isometric force – a double-blind randomized crossover control study. *Eur J Pain* 2003; 7: 407-18.

34. Bálint J, Hell Z, Markovits I, Párkányi L, Fogassy E. Synthesis and resolution of Tolperisone metabolite. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000; 11: 1323-9.
35. Dalmadi B, Leibinger J, Szeberényi S, et al. Identification of metabolic pathways involved in the biotransformation of tolperisone by human microsomal enzymes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(5): 631-6.
36. Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14(2): 107-19.
37. Lewis WB. Use of methocarbamol in orthopedics. *Calif Med* 1959; 90(1): 26-8.
38. 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; 28(2): 140-75.
39. Strasser F, Driver LC, Burton AW. Update on adjuvant medications for chronic nonmalignant pain. *Pain Pract* 2003; 3(4): 282-97.
40. Polatin PB, Dersh J. Psychotropic medication in chronic spinal disorders. *Spine J* 2004; 4(4): 436-50.
41. Valtonen EJ. A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr Med Res Opin* 1975; 3(6): 382-5.
42. Ignatowicz R, Gdakowicz B, Kowalczyk K, Żukowska-Walczuk E. Zastosowanie metokarbamolu w rehabilitacji niedowładów kurczowych w mózgowym porażeniu dziecięcym. *Wiad Lek.* 1974; 27(17): 1546-50.
43. Górski M, Kryst L, Rogala M, Żychowska I, Pecińska D. Badania kliniczne nad zastosowaniem metokarbamolu w szczękocścisku. *Protet Stomatol* 1971; 21(4): 284-7.

Liczba słów/Word count: 3666

Tabele/Tables: 1

Ryciny/Figures: 1

Piśmiennictwo/References: 43

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr Małgorzata Zygmunt

*Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska, tel./fax: +48 (12) 6205547, e-mail: gogol67@interia.pl*

Otrzymano / Received

13.08.2015 r.

Zaakceptowano / Accepted

10.09.2015 r.