

Влияние толперизона на функциональное состояние периферических мотонейронов

Я.Ю. ЗАХАРОВ, В.А. ШИРОКОВ, Д.Л. ДУДИН

Неврологическая клиника, Екатеринбургский медицинский научный центр ПОЗР, Екатеринбург

The effect of tolperisone on the functional state of peripheral motoneurons

YA.YU. ZAKHAROV, V.A. SHYROKOV, D.L. DUDIN

Neurological Clinic, Ekaterinburg Medical Research Center, Ekaterinburg

Ключевые слова: мидокалм, периферические мотонейроны, миорелаксанты.

Key words: mydocalm, peripheral motoneurons, myorelaxants.

Толперизона гидрохлорид (мидокалм) — миорелаксант центрального действия [11], который уже несколько десятилетий успешно используется в лечении спастических и болевых неврологических синдромов [5, 12, 14, 22]. Оказывая надсегментарное (регуляция проведения по ретикулоспинальным трактам) и сегментарное (блокада моно- и полисинаптических спинномозговых рефлексов) миорелаксирующее действие [13, 17, 20], препарат также обладает клинически значимым антиноцицептивным и спазмолитическим эффектами, при этом практически не вызывая седации и не ухудшая произвольную двигательную активность [4, 8]. Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных миорелаксирующему эффекту толперизона, представляет интерес дальнейшее изучение особенностей влияния препарата, в частности на тонические и фазические спастические синдромы, афферентное и эфферентное звенья спинномозговых рефлексов, а также исследование результирующих эффектов его многоуровневого терапевтического действия на нейромоторный и сенсорный аппараты [4, 5, 8, 12–22].

Цель настоящей работы — определение влияния разовой дозы (150 мг) таблетированной формы толперизона гидрохлорида на функциональное состояние периферических мотонейронов в рамках экспериментального нейрофизиологического исследования.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 23 здоровых, 12 мужчин и 11 женщин (средний возраст — $45,2 \pm 7,6$ года).

Критериями включения в исследование были отсутствие анамнестических (за последний год), клинических, инструментальных (дискретная тонометрия) и нейрофизиологических (электронейромиография) признаков из-

менения мышечного тонуса, рефлексов, возбудимости мотонейронов и нарушения чувствительности.

До и через 1,5 ч после перорального приема 150 мг таблетированной формы толперизона испытуемым проводили электронейромиографическое исследование на аппаратах Нейро-ЭМГ-Микро («Нейрософт», Россия) и Nicolet Viking Quest (США). Регистрировали ранние и поздние нейромиографические феномены [2, 10]: максимальные амплитуды и пороги рекрутирования минимальных/максимальных М-ответов (*m. trapezius*, *m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, *m. abductor pollicis brevis*, *m. abductor digiti minimi* (V), *m. quadriceps femoris (vastus medialis)*, *m. soleus*, *m. abductor hallucis*, *m. extensor digitorum brevis*); персистенцию F-волн и Fcp./M амплитудное соотношение (*m. abductor pollicis brevis*, *m. abductor digiti minimi* (V), *m. abductor hallucis*, *m. extensor digitorum brevis*); максимальную амплитуду и пороги рекрутирования минимальных/максимальных рефлексорных Н-волн (*m. flexor carpi radialis*, *m. soleus*); максимальную амплитуду рефлексорных Т-волн (*m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, *m. quadriceps femoris*).

Статистическую обработку данных проводили с использованием русскоязычной версии пакета программ БИОСТАТ. Для количественного сравнения различий использовали критерий Стьюдента. Все показатели приведены в формате $M \pm SD$. Результаты исследования одноименных симметричных мышц/нервов регистрировали в одной группе (статистическая выборка каждого анализируемого параметра $n=46$).

Результаты

Было установлено, что амплитуды М-ответов тестируемых мышц после приема толперизона соответствовали исходному уровню (табл. 1), однако изменялись пороги

Таблица 1. Амплитуды максимальных М-ответов до и после приема толперизона

Мышца	Амплитуда максимального М-ответа, мВ	
	до приема препарата	после приема препарата
<i>m. trapezius</i>	10,9±3,3	10,6±3,1
<i>m. biceps brachii</i>	9,4±2,3	9,7±2,3
<i>m. triceps brachii</i>	8,6±1,5	8,6±1,4
<i>m. abductor pollicis brevis</i>	9,7±3,0	9,6±2,8
<i>m. abductor digiti minimi (V)</i>	6,8±1,4	7,1±1,7
<i>m. quadriceps femoris (vastus medialis)</i>	6,9±1,7	6,6±1,3
<i>m. soleus</i>	7,7±2,3	7,6±2,4
<i>m. abductor hallucis</i>	11,3±4,2	11,3±4,1
<i>m. extensor digitorum brevis</i>	5,8±1,2	5,5±1,2

Таблица 2. Пороги рекрутирования минимального и максимального М-ответов (мА) до и после приема толперизона

Мышца	Порог рекрутирования минимального М-ответа		Порог рекрутирования максимального М-ответа	
	до приема препарата	после приема препарата	до приема препарата	после приема препарата
	<i>m. trapezius</i>	10,5±3,3	8,8±3,7*	25,8±4,1
<i>m. biceps brachii</i>	17,9±3,7	19,4±3,9	31,2±5,8	35,5±6,2*
<i>m. triceps brachii</i>	15,5±3,9	13,3±4,1*	28,1±5,2	25,4±5,8*
<i>m. abductor pollicis brevis</i>	6,4±2,2	6,8±2,3	27,1±4,8	24,6±4,0*
<i>m. abductor digiti minimi (V)</i>	7,1±2,7	6,7±2,5	28,3±4,5	27,2±4,6
<i>m. quadriceps femoris (vastus medialis)</i>	18,4±4,8	15,3±5,3*	48,8±7,6	44,7±6,4*
<i>m. soleus</i>	14,6±3,6	14,4±3,9	29,9±5,7	27,1±5,3*
<i>m. abductor hallucis</i>	9,5±3,5	10,1±3,2	36,3±6,4	33,1±6,8*
<i>m. extensor digitorum brevis</i>	14,4±5,2	13,3±4,7	24,6±6,4	23,2±5,9

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — статистическая достоверность различий $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели Н-рефлексов до и после приема толперизона

Мышца	Порог рекрутирования минимальной Н-волны, мА		Порог рекрутирования максимальной Н-волны, мА		Амплитудное соотношение $H_{max}/M, \%$	
	до приема препарата	после приема препарата	до приема препарата	после приема препарата	до приема препарата	после приема препарата
	<i>m. flexor carpi radialis, n. medianus</i>	5,9±1,9	5,6±1,8	10,9±2,3	12,8±2,8*	31,4±5,1
<i>m. soleus, n. tibialis</i>	6,8±2,5	7,1±2,8	13,9±3,3	16,7±3,8*	29,5±6,4	27,7±6,8

рекрутирования минимального и максимального М-ответов (табл. 2).

Так, уменьшение силы электрического тока, необходимого для рекрутирования минимального М-ответа (повышение возбудимости альфа_{больших}-мотонейронов) регистрировалось с *m. trapezius*, *m. triceps brachii* и *m. quadriceps femoris*. Снижение порогов рекрутирования максимального М-ответа (повышение возбудимости альфа_{малых}-мотонейронов) наблюдалось с *m. trapezius*, *m. triceps brachii*, *m. quadriceps femoris*, *m. abductor pollicis brevis*, *m. soleus* и *m. abductor hallucis*. Повышение же порога рекрутирования максимального М-ответа (снижение возбудимости альфа_{малых}-мотонейронов) отмечалось только с *m. biceps brachii*.

При регистрации Н-рефлексов было выявлено повышение порогов рекрутирования максимальной Н-волны (признак снижения рефлекторной возбудимости мотонейронов на активацию первичных афферентов) с *m. flexor carpi radialis* и *m. soleus* (табл. 3).

После приема толперизона отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение амплитуд трицеппитально-го и коленного Т-рефлексов (снижение рефлекторной возбудимости альфа-мотонейронов), при этом амплитуда бицеппитального Т-рефлекса значительно не изменялась.

При исследовании F-волн их амплитудные показатели и устойчивость реализаций до и после приема толперизона статистически значимо не изменялись (табл. 4).

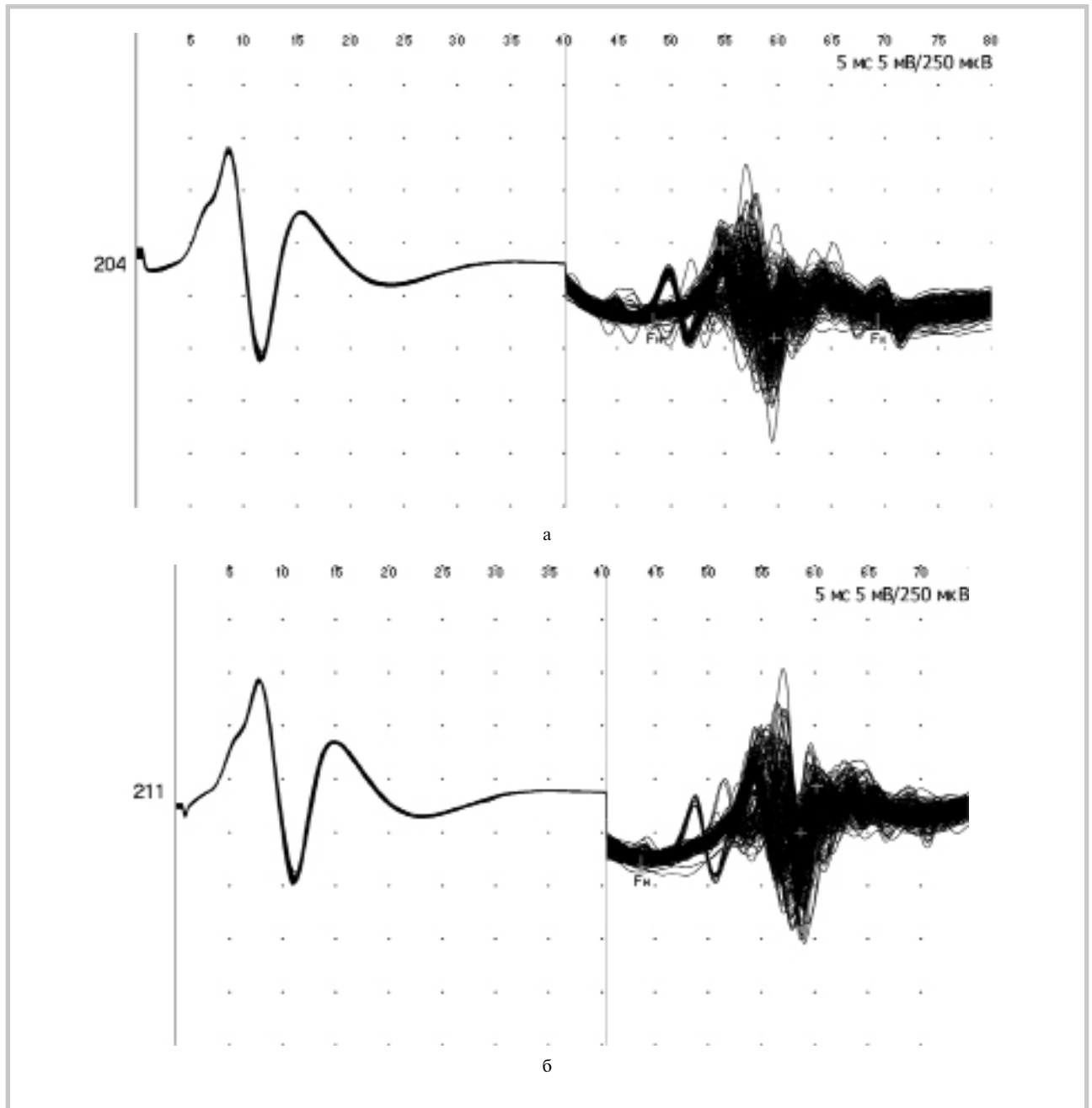
Оригинальный F-волновой паттерн также сохранялся (см. рисунок).

Обсуждение

Повышение порогов рекрутирования максимальных Н-волн в сочетании с нормальной или несколько повышенной нейромоторной возбудимостью (нормальные показатели F-волн, амплитуд М-ответов и нормальные/сниженные пороги рекрутирования максимальных М-ответов)

Таблица 4. Показатели F-волн до и после приема толперизона

Мышца	Амплитудное соотношение Fcp./M, %		Персистенция F-волн, %	
	до приема препарата	после приема препарата	до приема препарата	после приема препарата
<i>m. abductor pollicis brevis</i>	2,3±0,82	2,6±0,75	73,2±7,7	71,8±7,5
<i>m. abductor digiti minimi (V)</i>	2,7±0,81	2,5±0,78	86,6±7,6	89,2±8,6
<i>m. abductor hallucis</i>	2,4±0,73	2,7±0,87	98,8±2,1	99,3±2,6
<i>m. extensor digitorum brevis</i>	3,4±0,92	3,1±0,90	57,6±6,4	59,1±7,3



Испытуемый В., 39 лет. Оригинальный F-волновой паттерн с *m. abductor hallucis (n. tibialis)*.

а — до приема толперизона; б — через 1,5 ч после приема 150 мг толперизона.

тов) дистальных мышц конечностей указывают на пресинаптическое сегментарное торможение с некоторым (вероятно, депривационным) повышением возбудимости низкопороговых альфа_{малых}-мотонейронов [1, 7, 10]. Пресинаптическое рефлекторное торможение как ведущий механизм сегментарного действия толперизона реализуется через ингибирование медиации центральными терминалами первичных афферентных волокон посредством комбинационного изменения активности потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов [8, 20, 21]. Толперизон дозозависимо подавляет возбуждение первичных афферентов [17—19]. Обусловленное действием толперизона снижение амплитуд Т-рефлексов и порогов рекрутирования минимального и максимального М-ответов с аксиальных мышц шеи/туловища (*m. trapezius*) и проксимальных экстензоров конечностей (*m. triceps brachii*, *m. quadriceps femoris*) указывает (дополнительно к пресинаптическому сегментарному рефлекторному торможению) на угнетение активирующего влияния волокон медиального ретикулоспинального тракта (через интернейроны передних рогов спинного мозга) на гамма-мотонейроны соответствующего уровня [1—3, 6]. Повышение порога рекрутирования максимального М-ответа *m. biceps brachii* при сохранении исходного уровня биципитального Т-рефлекса предполагает торможение альфа_{малых}-мотонейронов соответствующего сегментарного уровня, что может быть обусловлено толперизон-опосредованным ингибированием активирующего влияния волокон латерального ретикулоспинального тракта на альфа_{малые}-мото-

нейроны спинного мозга, аксоны которых иннервируют проксимальные мышцы-сгибатели верхних конечностей [1, 6, 9].

Таким образом, в результате исследования было установлено, что мидокалм не обладает единообразным действием на мотонейронный пул спинного мозга. Наиболее выраженное угнетение тонической и фазической спинномозговой рефлекторной деятельности регистрируется на уровне больших и малых альфа-мотонейронов проксимальных мышц-разгибателей конечностей, аксиальных мышц шеи/туловища и, возможно, реализуется механизмом сегментарного пресинаптического и надсегментарного (через «гамма-петлю») торможения. Избирательное снижение возбудимости альфа_{малых}-мотонейронов проксимальных мышц-сгибателей верхних конечностей, вероятно, обусловлено толперизон-опосредованным надсегментарным подавлением активирующего влияния от нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга. Снижение же рефлекторной готовности дистальных мышц конечностей, предположительно, вызвано пресинаптическим сегментарным рефлекторным торможением на фоне сенсорного дефицита от первичных афферентов. Отсутствие прямого тормозного влияния толперизона на периферические альфа-мотонейроны (за исключением альфа_{малых}-мотонейронов проксимальных мышц-сгибателей верхних конечностей) является одной из возможных причин сохранения нормальной произвольной активности в период действия препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонен Е.Г. Спинной мозг (анатомо-физиологические и неврологические аспекты). Петрозаводский государственный университет (учебное пособие). Петрозаводск 2001.
2. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография: Руководство для врачей. М: Медицина 1986.
3. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. М: ИПЦ Вазар-Ферро 1995.
4. Касаткин Д.С. Боли в шее: патофизиология, дифференциальная диагностика, терапия. Справочник поликлинического врача 2011; 3: 4—8.
5. Ключников С.А., Илариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона (мидокалма) в терапии спастических проявлений нейроваскулярных синдромов. Клинический разбор Научного центра неврологии РАМН. Атмосфера. Нервные болезни 2009; 3: 39—44.
6. Костюк П.Г. Нейронная организация нисходящих систем спинного мозга. Механизмы нисходящего контроля активности спинного мозга. Под ред. П.Г. Костюка. Л: Наука 1971; 28—38.
7. Котляр Б.И., Шульговский В.В. Физиология центральной нервной системы. М: Изд-во Московского университета 1979.
8. Кукушкин М.Л. Современный подход к лечению боли в спине: роль миорелаксантов на примере толперизона (мидокалма). Клиническая фармакология и терапия 2007; 16: 5: 51—54.
9. Мегайло А.Ю., Колупаева Т.А. Проводящие пути мозга (анатомо-физиологические и неврологические аспекты): 2-е издание, переработанное и дополненное (учебное пособие). Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского государственного университета 2001.
10. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии: Издание второе, перераб. и доп. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия 2003.
11. Овчинников Е.А., Рашид М.А., Куликов А.Ю. и др. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперизона (мидокалма). Качественная клиническая практика 2005; 1: 1—9.
12. Парфенов В.А. Боли в спине и их лечение мидокалмом. Рус мед журн 2009; 17: 3: 1—5.
13. Парфенов В.А. Лечение постинсультной спастичности, применение мидокалма. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011; 3: 65—70.
14. Ушлакова Е.А. Роль миорелаксантов центрального действия в терапии острой боли в спине. Consilium provisorum 2011; 2: 11—14.
15. Широков В.А., Юн О.П., Бахтерева Е.В. Эффективность локальной инъекционной терапии препаратом мидокалм миофасциальных болевых синдромов шейно-плечевой области. Журн неврол и психиатр 2009; 6: 84—86.
16. Широков Е.А. Коррекция мышечной дистонии в восстановительном периоде инсульта. Рус мед журн 2009; 17: 7: 2—4.
17. Farkas S. et al. Comparative characterisation of the centrally acting relaxant RGH:5002 and tolperisone and of lidocaine based on their effects on rat spinal cord in vitro. Neurobiology 1997; 5: 1: 57—58.
18. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocain-like activity by molecular modeling. Arch Pharm Med Chem 1996; 329: 171—178.
19. Hinck D., Koppenhofer E. Tolperisone — a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. Gen Physiol Biophys 2001; 4: 413—429.
20. Kocsis P., Farkas S., Fodor L. Tolperisone-Type Drugs Inhibit Spinal Reflexes via Blockade of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. JPET 2005; 315: 1237—1246.
21. Okada H., Honda M., Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. Jpn J Pharmacol 2001 86: 1: 134—136.
22. Pratzel H., Alken R., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of prospective placebo-controlled double-blind trial. Pain 1996; 67: 417—425.