УДК 616.74-009.12-085.216.2

Шаповал О.М.1, Лозова О.В.2

1Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

2Київський медичний університет, Київ, Україна

ShapovalO.M.1, LozovaO.V.2

1Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

2Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

Терапевтичний потенціал Тіонексу в лікуванні болісних спазмів скелетних м’язів

TionexTherapeutic potential in treatment of painful spasms of skeletal muscles

**Резюме**

В статті наданий аналіз результатів огляду наукових даних, опублікованих сучасними вченими, про розповсюдженість та лікування болісного м’язового спазму, що супроводжує спастичний синдром, який властивий захворюванням опорно-рухового апарату та неврологічним патологіям, а також про застосування в його комплексному лікуванні міорелаксанту центральної дії тіоколхікозиду. Показано, щотіоколхікозид-вміщуючі лікарські засоби за рахунок впливу на гліцинові та GABAA-рецептори в терапевтичних дозах чинять значущий міорелаксуючий та анальгезуючий ефекти. Аналіз фармакокінетичного профілю тіоколхікозиду, який застосовувався внутрішньом’язово, дозволив зробити висновок про його достатню терапевтичну ефективність, високий ступінь безпечності та адекватний режим дозування (по 4 мг кожні 12 годин). Доведено, що відносно новий для України тіоколхікозид-вміщуючий лікарський засіб Тіонекс має значущий терапевтичний потенціал в лікуванні болісних спазмів скелетних м’язів, що обумовлений його фармакокінетичним профілем. Останній засвідчує здатність Тіонексу швидко досягати терапевтичної концентрації, чинити міорелаксуючий ефект і мінімізувати прояв токсичних ефектів. Також, порівняльний аналіз фармакокінетичних параметрів дозволяє зробити висновок про високий ступінь еквівалентності Тіонексу до оригінального препарату тіоколкихозиду Мускоріл з доказаною ефективністю та безпечністю

**Ключові слова:** болісний мʼязовий спазм, міорелаксанти центральної дії, тіоколхікозид, Тіонекс, фармакокінетичний профіль, терапевтична ефективність, безпечність.

**Abstract**

The article provides an analysis of the results of a review of scientific data published by national and world scientists on the prevalence and treatment of painful muscle spasm, which accompanies spastic syndrome caused by diseases of the musculoskeletal system and neurological disorders, and about use of the muscle relaxant of the central action thiocolchicoside in the complex treatment of painful muscle spasm. It has been shown that thiocolchicoside-containing drugs, due to the effect on glycine and GABAA receptors in therapeutic doses, have significant muscle relaxant and analgesic effects.Analysis of the pharmacokinetic profile of thiocolchicoside, which was used intramuscularly, allowed us to conclude that it has sufficient therapeutic efficacy, a high degree of safety and an adequate dosage regimen (4 mg every 12 hours).It is proved that the relatively new for Ukraine thiocolchicoside-containing drug Thionex has significant therapeutic potential in the treatment of painful skeletal muscle spasms due to its pharmacokinetic profile. The latter shows the ability of Tionex to achieve therapeutic concentration, to have a significant muscle relaxing effect and to minimize the manifestation of toxic effects. Also, a comparative analysis of pharmacokinetic parameters allows us to conclude that Tionex has a high degree of equivalence to original thiocolchicosids drug Muscoril with proven efficacy and safety.

**Keywords:** painful muscle spasm, central action muscle relaxants, thiocolchicoside, Thionex, pharmacokinetic profile, therapeutic efficacy, safety.

Відомо, що такий симптом як болісний спазм скелетних м’язівсупроводжує розвиток спастичності у пацієнтів, що страждають на захворюванняортопедичного, травматологічного, неврологічного профілю та тощо. Це такі захворювання, як патології хребта (вікові зміни, травми та тощо), ревматичні захворювання опорно-рухового апарату, травми кінцівок та скелетних м’язів, черепно-мозкова травма, церебральний параліч, гостре порушення мозкового кровообігу (геморагічний, ішемічний інсульт), розсіяний склероз, боковий аміотрофічний склероз, інфекційні хвороби (енцефаліт, правець). Ці захворювання зачіпають α-мотонейрони спинного мозку, центральні мотонейрони кори головного мозку, пірамідні або екстрапірамідні шляхи і підкіркові центри, що регулюють тонус скелетної мускулатури, викликаючиспастичність.

Так, встатті Кадикова А.С. із співав. [1], наведена інформація про те, що розповсюдженість постінсультноїспастичності в світі складає 0,2% від популяції, що відповідає приблизно 12 млн. чоловік. Також болісні м’язовіспазми супроводжують спастичність, що виникає у хворих на розсіяний склероз, спінальнутравму, церебральний параліч [1].

Спастичність є характерною ознакою великої групи захворювань–дорсопатійвертеброгенноготаневертеброгенногоґенезу, основним симптомом яких є біль в спині[2]. До вертеброгенних відносять деформуючі дорсопатії, спондилопатії (спондилоартроз, анкілозуючий спондилоартрит), дорсалгії, спондилолистез, а до невертеброгенних–м’язово-фасціально-зв’язковий біль, пов’язаний з тривалою перенапругою м’язів. Вважається, що центральниммеханізмомвиникнення болю в спини є розлади «механіки» хребтового стовпа[3]. Оскільки ноцицептивні рецептори виявляються майже в усіх складових хребтового стовпа, причинами найчастішевважаютьдегенеративнізміни хребта, структурні порушення замикальних пластин і міжхребцевих дисків, мікротравматизацію зв’язок і суглобів або дисфункцію фасеткових зчленувань. Патогенетичні шляхи, що ведуть від порушенн яфункції хребта до активації ноцицептивних систем, включають механізми, опосередковані реактивним запаленням, імунними та біохімічними змінами в тканинах [3]. Загальновідомо, що тривале інтенсивне напруження м’язів зумовлює накопичення активних продуктів метаболізму, наприклад арахідонової та молочної кислот, брадикініну тощо. Ці речовини чинять сильну подразнювальну дію на ноцицептори, провокують подальшу больову імпульсацію та замикають коло «біль – м’язовийспазм – біль»[3].

Одним із найбільш розповсюджених дорсопатій є біль у нижній частині спини. За даними ВООЗ від цієї патології страждає 2/3 населення світу, про що йдеться мова у роботі Мерецького В.М. [4]. Також цей вчений засвідчує, що біль в нижній частині спини – найчастіша скарга після простудних захворювань і малих травм. В Україні вертеброгенна патологія в загальній структурі захворюваності з тимчасовою втратою працездатності займає друге місце і становить 20–30 %, а в структурі захворюваності периферичної нервової системи складає до 80 % усіх випадків втрати працездатності [4].За даними О.Терещенко,біль у нижній частині спини з’являється один раз за життяу 58-84 % людей, а у 11 % чоловіків і 16 % жіноквін є хронічним. Після першого епізоду захворювання клінічно значущі симптоми зберігаються у понад 30% пацієнтів[5].

Для лікування болісних спазмів скелетних м’язів, які є наслідком різноманітних захворювань, в тому числі патологій хребта, використовуються як препарати першого рядунестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ненаркотичні та опіатні анальгетики. У випадку, коли пацієнт не відповідає на лікування препаратами першого ряду та внаслідок розвитку побічних ефектів, використовують міорелаксанти центральної дії[4,5, 6, 7, 8].

Ефективність міорелаксантів центральної дії в лікуванні болю у нижній частині спини була досліджена Abdel Shaheed C.із співав.в процесі метааналізу та надана в огляді [6]. Автори здійснили пошук в онлайн-базах даних, включаючи Medline, EMBASE, CENTRAL і PsycINFO (з початку до кінця жовтня 2015 року), і провели відстеження цитування для прийнятних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Два співавтора незалежно знаходили дані і оцінювали ризик систематичної помилки в рандомізованих контрольованих випробуваннях міорелаксантів. Для оцінки болю використовували загальну шкалу 0-100. Дані були об’єднані з використанням моделі випадкових ефектів з достовірністю, оціненої з використанням GRADE. В цьому огляді були оцінені п’ятнадцять досліджень (3362 учасника). З них в п’яти дослідженнях (496 учасників) були надані високоякісні докази того, що міорелаксанти забезпечують клінічно значуще полегшення болю в короткостроковій перспективі при гострому болю в нижній частині спини; MD -21,3, [-29,0, -13,5]. Середня частота небажаних явищ в клінічних випробуваннях міорелаксантів була аналогічна плацебо 14,1% IQR (7,0-28,7%) і 16,0% (4,1-31,2%); р = 0,5 відповідно. Даних про ефективність міорелаксантів в лікуванні хронічного болю в нижній частині спини не знайдено. Зроблено висновок, що для людей з гострим болем в нижній частині спини міорелаксанти забезпечують клінічно значущекороткочасне полегшення болю [6].

Аналіз наявностіміорелаксантів центральної дії (згідно з загальноприйнятою АТХ-класифікацією підгрупа M03B –Міорелаксанти з центральним механізмом дії) на сучасному фармацевтичному ринку України показав, що до цієї підгрупи включено: M03BX01 – Баклофен з аналогічної торговою назвою, M03BX02 –Тизанідин ([Сирдалуд](https://tabletki.ua/uk/%D0%A1%D0%B8%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%BB%D1%83%D0%B4/%22%20%5Co%20%22%D0%A1%D0%B8%D1%80%D0%B4%D0%B0%D0%BB%D1%83%D0%B4), [Тизанідин-Ратіофарм](https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD-%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC/), [Тізалуд](https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D0%BB%D1%83%D0%B4/)), M03BX04 –Тольперизон ([Міаксил](https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB/%22%20%5Co%20%22%D0%9C%D1%96%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB), [Мідокалм](https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%BC/), [Мідостад](https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B4/), [Мідостадкомбі](https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B4-%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%B8/), [Токката](https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%BE%D0%BA%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0/), [Толперіл-Здоров'я](https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%BE%D0%BB%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BB-%D0%B7%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%8C%D0%B5/)), M03BX05 –Тіоколхікозид ([Мускомед](https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D1%83%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4/%22%20%5Co%20%22%D0%9C%D1%83%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4), [Тіонекс](https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D1%81/)) та M03BX08 –Циклобензаприн ([Міорикс](https://tabletki.ua/uk/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%BA%D1%81/%22%20%5Co%20%22%D0%9C%D1%96%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%BA%D1%81)). З вищенаведенихтільки препарати Тіоколхікозиду випускаються у вигляді не тільки таблеток та капсул, а й розчину для ін’єкцій.

Один з міорелаксантів центральної дії, який широко застосовується в лікуванні болісних спазмів скелетних м’язів внаслідок патологій опорно-рухового апарату, є тіоколхікозид. Так Л. Чибазі співавторами [7] представили результати систематичного огляду опублікованих до грудня 2017 р досліджень ефективності таких міорелаксантів, як толперизон, тизанидин, тіоколхікозід табаклофен при лікуванні гострого неспецифічного болю в нижній частині спини, за якими зроблено висновки, щоміорелаксантицентральної дії ефективні при лікуванні гострого неспецифічного БНС, їх можна використовувати у вигляді монотерапії або в комбінації з анальгетиками або НПЗП та перевагу слід віддавати неседативнимміорелаксантам[8, 9], таким як толперизон або тіоколхікозід[7].

Тіоколхікозид є напівсинтетичним похіднимколхіцину – природного глікозиду, що походить з насіння рослини Gloriosa superba(Liliaceae) та проявляє потужну міорелаксуючу, протизапальну та аналгетичну активність [8,9,10]. Міорелаксуюча та анальгезуюча дія тіоколхікозіду обумовлена впливом на гліцинові рецептори та рецептори до гамма-аміномасляної кислоти А типу (GABAA-рецепторів), в роботі яких беруть участь гальмівні (інгібіторні) нейромедіатори гліцин та гамма-аміномасляна кислота[11]. Вченими CartaM. із співав. показано, що тіоколхікозід має дозозалежний вплив на GABAA-рецептори: в терапевтичних дозах проявляє агоністичну дію, результатом якої є міорелаксуючий та анальгезуючий ефекти, в дозах, що перевищують терапевтичну, має антагоністичний вплив на ці рецептори, внаслідок чого провокує розвиток судом [11]. Ці дані обумовлюютьтой факт, що тіоколхікозид повинен використовуватися в лікуванні болісних м’язових спазмів в дозах, які не перевищують терапевтичну. Перевищення терапевтичної дози може викликати такій побічний ефект як судоми (епілептогенний ефект). Не зважаючи на це, перевагою тіоколхікозиду є відсутність седативної дії, що позитивно відбивається на якості життя пацієнта – не знижує працездатність та значно підвищує комплайєнс препарату. Така фармакологічна активність тіоколхікозиду обумовила його широке застосування в лікуванні болісних м’язових спазмів внаслідок патологій хребта та спастичності.

Так, досвідом використання тіоколхікозіду у пацієнтів з м'язово-тонічним синдромом при болях в спині поділилися Усова Н.Н. зі співав. [12]. Вчені зазначили, що біль у спині є однією з найбільш частих скарг при зверненні пацієнтів до лікаря. У формуванні і хронізації больового синдрому важливу роль відіграє м'язово-тонічний синдром, купірування якого дозволяє зменшити вираженість клінічних проявів. В комплексному лікуванні м'язово-тонічного синдрому при болях в спині застосовуються міорелаксанти центральної дії, зокрема – тіоколхикозид. Зважаючи на це автори поставили собі за мету оцінити ефективність купірування больового і м'язово-тонічного синдрому в спині при використанні в комплексній терапії міорелаксантуТіоколхікозіду [12].У дослідження були включені 30 пацієнтів з болями в спині, у яких встановлені рефлекторні больові і м'язово-тонічні синдроми: цервікокраніалгія (26,7%), цервікобрахіалгіі (3,3%), торакалгія(3,3%), люмбалгія (33 , 3%), люмбоішіалгія (33,3%). Всім пацієнтам в динаміці проводилася оцінка неврологічного та ортопедо-травматологічного статусу при зверненні і на 6 добу лікування. Больовий синдром оцінювався за допомогою стандартних опитувальників PainDetect і DN4, які заповнювалися лікарем. Переносимість лікарського засобу вчені оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнтів і результатів об'єктивних клінічних даних. Пацієнти були розділені на дві групи по 15 чоловік: особи першої групи отримували Тіоколхікозід в дозі 8 мг 2 рази на добу протягом 5 днів, а друга група – капсули Тіоколхікозіда по 4 мг 2 рази на добу протягом 5 днів. При оцінці нейропатичного характеру болю за шкалою DN4 авторами встановлено, що в больовому синдромі у обстежуваних пацієнтів переважав ноцицептивний компонент, але нейропатичні модальності опису больового синдрому значимо зменшилася на 6 добу лікування: загальний бал на 1 добу склав 2,0, а на 6 добу - 2 , 0, р = 0,005. У першій підгрупі в динаміці нейропатичного компонента болю була тенденція до поліпшення (1 добу - 2,0 бала, 6 діб - 2,0, р = 0,07). У другій підгрупі спостерігалося значиме зменшення числа скарг нейропатичного кола (1 добу - 2,0 балів, 6 діб - 2,0, р = 0,02). При оцінці вираженості м'язово-тонічного синдрому згідно пробі Шобера у всіх пацієнтів на 1 добу результат склав 3,0 см, а на 6 добу зафіксовано значне зниження дефансу паравертебральних м'язів – 6,0 см, р = 0,00008. У пацієнтів 1-ї групи, які отримували 8 мг Тіоколхікозіда, на 1 добу результат проби Шобера дорівнював 3,0 см, а на 6 добу– 6,0 см, р = 0,003. При використанні 4 мг Тіоколхікозіда у 2-й групі на 1 добу проба Шобера становила 3,0 см, а на 6 добу– 5,5 см, р = 0,007, що також вказувало на його ефективність. Пацієнтами відзначена добра переносимість Тіоколхікозіда,тільки в одному випадку лікування було припинено через розвиток небажаного ефекту у вигляді алергічної висипки. Отже, авторами дослідження продемонстровано, що міорелаксант центральної дії Тіоколхікозід має значущийпрофіль безпеки та ефективності в купіруванні больового і м'язово-тонічного синдрому в мультимодальній терапії неспецифічного болю в спині [12].

Вчені В.В.Редуто та Е.В.Редуто представили результати дослідження ефективності терапевтичних дозтіоколхікозіду в лікуванні пацієнтів з вертеброгенними дорсалгіями [13]. Показано, що застосування тіоколхікозіду в дозі 8 мг/добу як у комбінованій, так і в монотерапії, сприяє більш значному зменшенню вираженостім’язово-тонічного больового синдрому, ефективному відновленню біомеханіки хребта в порівнянні з монотерапією нестероїдними протизапальними засобами. Ефективність тіоколхікозіду обумовлена також наявністю протизапального ефекту з полікомбінованою дією на рецептори антиноцицептивної системи та гліцину. Короткий курс використання тіоколхікозіду знижує ризик поліпрагмазії і побічних ефектів нестероїдних протизапальних лікарських засобів.Проведене дослідження показує важливість використання тіоколхікозіду–міорелаксанта центральної дії – як в комплексному лікуванні, так і у вигляді монотерапії вираженого больового синдрому в гострий період у пацієнтів з неспецифічним болем в поперековому відділі хребта [13].

В лікуванні болісного мʼязового спазму тіоколхікозид частіше за все застосовується у вигляді розчину для внутрішньом’язовихін’єкційдозою4 мг/2 мл по 2 мл в ампулі двічі на день. Рекомендована максимальна добова доза становить 8 мг (по 4 мг кожні 12 годин) протягом 5 днів. Дозу та термін лікування тіоколхікозидом перевищувати не рекомендовано, тому що це може спровокувати розвиток побічних реакцій таких, що виникають рідко – шкірний висип, набряки, алергічні та псевдоалергічні реакції (алергічний васкуліт), біль у шлунку, діарея, та дуже рідко – гіпотензія, запаморочення, дратівливість,короткотривала сплутаність свідомості і сонливість. Також, у пацієнтів, які страждають на епілепсію або на захворювання, які супроводжуються ризиком виникнення судом, тіоколхікозид може викликати епілептичні напади, що пов’язано з його механізмом дії.

Режим терапевтичного застосування тіоколхікозиду обумовлений його фармакокінетикою, яка демонструє зміни в організмі концентрації лікарської речовини в часі після його застосування (шлях введення): всмоктування (адсорбцію), розподіл, перетворення (метаболізм та біотрансформацію), виведення (екскрецію, елімінацію), а також ефективність і переносимість препаратів залежно від цих процесів[14].

Для визначення фармакокінетичних параметрів реєструють кількість лікарської речовини в крові, беручи до уваги, що в більшості випадків існує залежність між концентрацією речовини в крові та її кількістю в ділянці рецептора. На основі одержаних даних будують графік – фармакокінетичну криву, де на осі ординат відзначають концентрацію речовини в плазмі крові, а на осі абсцис – термін дослідження, та визначають й розраховують основні фармакокінетичні параметри[14].

Аналіз цих параметрів, що наведені влітературних джерелах,свідчить про швидку абсорбцію діючої речовини тіоколхікозиду після внутрішньом’язового введення, на що вказує час досягнення максимальної концентрації (Тmax) – 30 хвилин,значення максимальної концентрації (Cmax), що сягає 113 нг/мл після застосування дози 4 мг та 175 нг/мл – після застосування дози 8 мг, площа під фармакокінетичною кривою (AUC), яка характеризує ступінь абсорбції діючої речовини,що дорівнює 283 та 417 нг∙г/мл відповідно [8, 15-17]. Показано, що фармакологічно активний метаболіт парентерального тіоколхікозиду – SL18.0740 виявляється в більш низьких концентраціях із Cmax=11,7 нг/мл, що виникає через 5 год після введення та має AUC=83 нг/год/мл.

Значення об’ємурозподілу, який визначає ступінь проникнення діючої речовини з крові й позаклітинної рідини у тканини, створення її депо в органах, тривалість і вираженість фармакологічної дії та розвиток побічних ефектів, визначений після внутрішньом’язового введення тіоколхікозиду, свідчить про його помірний розподіл. Об’єм розподілу (Vss) парентерально введенного тіоколхікозиду дозою 4 мг склав в середньому 33 л та дозою 8 мг – 42,7 л [8, 15, 17].

Важливими показниками для адекватного дозування лікарського засобу крім об’єму розподілу є також період напіввиведення (Т½) та кліренс (Cl) [18]. Період напіввиведення (Т½) – це час, за якийконцентраціяречовини в сироватцікрові (абойогозагальнийвміств організмі) знижується вдвічі, його значення залежить від кліренсу і об’ємурозподілуречовини. Кліренс характеризує здатність організму елімінуватиречовину, тому при зниженніцьогопоказникавнаслідокякого-небудьзахворювання Т½ збільшується. Але це справедливо лишевтомувипадку, якщо не змінюєтьсяоб’ємрозподілуречовини. За Т½ не завжди можнасудити про змінуелімінації препарату, протецейпоказникдозволяєрозрахувати час досягненнястаціонарного стану (на початку лікування, а також при змінідозиабочастотивведення). Концентраціялікарськоїречовини в сироватцікрові, щоскладаєприблизно 94% середньоїстаціонарної, досягається за час, щодорівнює 4 × Т½. Крім того, за допомогою Т½ можна оцінити час, необхідний для повної елімінації речовини з організму, і розрахувати інтервал між введеннями[18].

Так, дані про період напіввиведення тіоколхікозиду введеного внутрішньом’язово різняться: за даними Postauthorization safety study (pass) protocol [17] Т½=1,5 год., а за даними SandoukP. із співав. [15] Т½=2,7 год. Можливо, це пов’язано з тим, що вчені використовували розчини тіоколкихозиду різних виробників, бо відомо, що виробники можуть використовувати специфічний склад допоміжних речовин в виготовленні лікарської форми. Щодо значень кліренсу тіоколхікозиду розбіжності знаходяться в межах статистичної похибки і становлять 19,2-19,9 л/год[8, 15, 17]. Такі значення цих параметрів і визначають режим дозування тіоколхікозиду при внутрішньом’язовому введенні пацієнтам з болісним м’язовим спазмом: по 4 мг кожні 12 годин.

На теперішній час на фармацевтичному ринку України присутні тільки 2 торгові назви тіоколхікозиду: Мускомед (виробник та заявникМефарІлач Сан. А.Ш., Туреччина, термін дії реєстраційного посвідчення з 04.11.2015 по 04.11.2020) та Тіонекс(виробник Лабораторіо Фармацеутіко С.Т. С.Р.Л., Італія, заявник ЗАТ "Фармліга", Литовська Республіка, термін дії реєстраційного посвідченняз 05.12.2018 по 05.12.2023). З вищенаведеного витікає, що Тіонекс тільки в 2019 році вийшов на фармацевтичний ринок України і почав застосовуватися в медичній практиці. Але тіоколхікозид виробництва Лабораторіо ФармацеутікоС.Т. С.Р.Л., Італія, під торговою назвою «Sciomir»тривалий час використовується в країнах Європи (Італія, Франція, Греція, Болгарія, Польща та тощо) та зарекомендував себе як ефективний та безпечний засіб в лікуванні пацієнтів з болісними м’язовими спазмами [17].

Результати порівняльного аналізу терапевтичного потенціалу Тіонексу та Мускомеду при їх внутрішньом’язовому введенні показали, що він обумовлений розвитком значущого міорелаксуючого ефекту та забезпечується достатньо швидким досягненням в крові максимальної концентрації діючої речовини тіоколхікозиду, помірним її розподілом, адекватними до режиму дозування значеннями періоду напіввиведення та кліренса.

Але, порівнюючи фармакокінетичні параметри Тіонексу та Мускомеду ми відзначили деякі розбіжності. Так, час досягнення максимальної концентрації тіоколхікозиду після внутрішньом’язового застосування дозою 4 мг для Тіонексу складає 30 хвилин, а для Мускомеду – від 15 до 45 хвилин, це вказує на те, що при застосуванні Тіонексу можна з більшою впевненістю, чим при застосуванні Мускомеду, прогнозувати час розвитку та вираженість терапевтично значущого міорелаксуючого ефекту.

Значення Cmaxтіоколхікозиду дорівнює при застосуванні Тіонексу – 113 нг/мл, а Мускомеду – 61 нг/мл. Останнє свідчить на користь Тіонексу, бо по-перше: його Cmax в 1,85 рази більша за CmaxМускомеду, що вказує на кращу здатність досягати терапевтичної концентрації та чинити значущій міорелаксуючий ефект, по-друге значення Cmax тіоколхікозиду для оригінального препарату Мускоріл (Sanofi) в вищенаведених даних наукової літератури [8, 15-17], що дорівнює 113 нг/мл, збігається зі значенням Cmaxтіоколхікозидупісля застосування Тіонексу (також 113 нг/мл) та з такою ж точністю – в 1,85 рази – перевищує Cmaxтіоколхікозиду після застосування Мускомеду. Останнє також говорить про те, що Тіонекс має вищий за Мускомед ступінь еквівалентності до оригінального препарату тіоколкихозиду Мускоріл (Sanofi) з доказаною ефективністю та безпечністю.

Аналіз значень об’єму розподілу тіоколхікозиду показав, що за даними наукових оглядів [8, 15, 17] після введення в дозі 4 мг він дорівнює в середньому 33 л та в дозі 8 мг – 42,7 л, об’єм розподілу після введення Тіонексу в дозі 8 мг дорівнює 42,7 л, після введення Мускомеду в дозі 4 мг – 76 л, що майже в 2 рази більше за об’єм розподілу Тіонексу. Відомо, що об’єм розподілу лікарського засобу свідчить про його здатність проникати з крові до тканин-мішеній, накопичуватись в них та викликати терапевтичний та побічний ефект[18]. Чим більше значення об’єму розподілу, тим більша вірогідністьрозвитку поряд з терапевтичною і побічноїдії. Вищенаведене та порівняння значень об’єму розподілу Тіонексу та Мускомеду дозволяє припустити, що Тіонекс може мати кращий за Мускомед профіль безпечності.

Отже, аналіз результатів вищенаведеного огляду наукових даних, опублікованих сучасними вченими, засвідчує той факт, що такий симптом, як болісний мʼязовий спазм, супроводжує досить розповсюджений спастичний синдром, властивий захворюванням опорно-рухового апарату та неврологічним патологіям, та в його комплексному лікуванні застосовується такий міорелаксант центральної дії, як тіоколхікозид. Також, тіоколхікозид-вміщуючі лікарські засоби за рахунок впливу на гліцинові та GABAA-рецептори в терапевтичних дозах чинять значущий міорелаксуючий та анальгезуючий ефекти, а в дозах, що перевищують терапевтичну, можуть провокувати розвиток судом. Аналіз фармакокінетичного профілю тіоколхікозиду, який застосовувався внутрішньом’язово, дозволив зробити висновок про його достатню терапевтичну ефективність, високий ступінь безпечності та адекватний режим дозування (по 4 мг кожні 12 годин). Відносно новий для України тіоколхікозид-вміщуючий лікарський засіб Тіонекс має значущий терапевтичний потенціал в лікуванні болісних спазмів скелетних м’язів, який обумовлений його фармакокінетичним профілем, який засвідчує його здатність швидко досягати терапевтичної концентрації, чинити значущій міорелаксуючий ефект і мінімізувати прояв токсичних ефектів. Також, порівняльний аналіз фармакокінетичних параметрів дозволяє зробити висновок про високий ступінь еквівалентності Тіонексу до оригінального препарату тіоколкихозиду Мускоріл (Sanofi) з доказаною ефективністю та безпечністю.

**Участь авторів:** концепція й дизайн дослідження, редагування – О.В.Лозова; концепціяй дизайн дослідження, збірматеріалу, обробка, написання тексту – О.М.Шаповал.

Автори заявляютьпро відсутністьконфліктуінтересів.

**ЛІТРАТУРА**

1. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. (2014) The role of muscle relaxants in the treatment of spasticity.[RMJ . №22.](https://www.rmj.ru/archive/699/)pp.1605-1608
2. Govbach I.A. (2015) Dorsopathies in the Practice of a Family Physician: Basic Aspects of Diagnosis and Therapy .Problems of continuous medical training and science. № 2. pp.74-78. Available at: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2015_2_19>.
3. Oros M.M., Grabar V.V.(2018) Backpainandmusclespasm: what a neurologistneedstoknow. HealthofUkraine (neurology). pp.43-44.
4. Meretsky V.M. (2015) Applicationofmusclerelaxantsinthecomplextreatmentoflowerbackpain. Theworldofmedicineandbiology. №3.рр. 63-67.
5. Tereshchenko O. (2017) Myorelaxantsinthetreatmentofnon-specificpaininthelowerback. Neuro News: PsychoneurologyandNeuropsychiatry. №3 (87) . pp.46-48.
6. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. (2017) Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. Eur. J. Pain.. Vol. 21. № 2. pp. 228–237.
7. Csiba L., Zhussupova A. S., Likhachev S. A., Parfenov V. A., Churyukanov M. V., Guekht A. B.(2018) [A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain](https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2018/12/1199772982018121100). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 118(12). pp.100-113.
8. Janbroers JM. (1987) Reviewofthetoxicology, pharmacodynamicsandpharmacokineticsofthiocolchicoside, a GABA-agonistmusclerelaxantwithanti-inflammatoryandanalgesicactions. ActaTher.13. pp. 221–7.
9. Patat A, Klein MJ, Surjus A, Renault M, Rezvani Y, Granier J. (1991) Effectsofacuteandrepeateddosesoftwomusclerelaxantschlormezanoneandthiocolchicoside, onvigilanceandpsychomotorperformanceof healthyvolunteers. HumPsychopharmacol. N6. pp. 285-92.
10. Kamath A. (2013) Thiocolchicoside: A review. DHR International Journal Of Medical Sciences. N4. pp.39-45.
11. Carta M, Murru L, Botta P, Talani G, Sechi G, De Riu P, Sanna E, Biggio G. (2006) The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system. Neuropharmacology. 51(4). pp. 805-15
12. Usova N.N., Tsukanov A.N., Savostin A.P., Struk M.L. (2018) Therapeutic possibilities of Thiocolchicoside for back pain. Medical and Biological Problems of Life Activity. № 2(20). pp.112-117.
13. Reduto V., Reduto E. (2019) Experience in the Use of Centrally Acting Muscle Relaxant Reblaks (Thiocolchicoside) in the Treatment of Vertebral Dorsalgia. Neurologyand Neurosurgery. EasternEurope. Vol.9, № 1. pp.139-144.
14. [Pharmacology. (2017) Ed. І. S. Checkman. View. 4,. 786 p.](http://www.novaknyha.com.ua/ru/item/605/farmakologiia-vid-4-te)
15. Sandouk P., Bouvierd'Yvoire M, Chretien P, Tillement JP, Scherrmann JM (1994) Single-dose bioavailability of oral and intramuscular thiocolchicoside in healthy volunteers. Biopharm Drug Dispos. Jan,15(1). pp.87-92.
16. Ferrari M. P., Gatti G., Fattore C., Fedele G., Novellini R. (2001)Comparative bioavailability and tolerability study of two intramuscular formulations of thiocolchicoside in healthy volunteers. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 26: 257 р. https://doi.org/10.1007/BF03226380
17. Drug Utilization Study of Thiocolchicoside (TCC) containing medicinal products for systemicuse in France and Italy: an electronic medical records database study. Postauthorizationsafetystudy (pass) protocol. Version 5.0 Date: 2nd March 2017. 104p.
18. Cardiology guide. Basic concepts of clinical pharmacology <https://compendium.com.ua/>uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-6-uk/glava-1-osnovni-ponyattya-klinichnoyi-farmakologiyi/#toc4