

# Современный взгляд на механизм действия Мидокалма\*

М.Л.Кукушкин  
ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Исследователи всегда уделяли большое внимание феномену боли как самому распространенному симптому в медицинской практике. Изучению механизмов боли посвящены многочисленные экспериментальные и клинические работы [1]. Получены экспериментальные данные о роли свободных нервных окончаний в восприятии повреждающих стимулов, выявлена четкая связь между функцией афферентных А-дельта- и С-волокон и ощущением боли у человека, определены основные восходящие пути и нервные структуры спинного мозга, ствола мозга, промежуточного мозга и коры больших полушарий, участвующих в обработке и восприятии болевой информации. Выявлены нейромедиаторы и нейромодуляторы болевых реакций. Продемонстрирована важная роль психологических, гендерных и социальных факторов в оценке боли. Среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наибольшее значение в активизации ноцицептивных нейронов имеют возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспарат), а также субстанция Р, нейрокинин А и кокальцигенин. Показана также важная роль в этом процессе цитокинов, хемокинов и факторов роста. Благодаря методам молекулярной биологии сегодня стали понятны механизмы возбуждения ноцицепторов при помощи не только химических субстанций, но и тепловых и механических стимулов. Важная роль в механизмах термочувствительности ноцицепторов отводится семейству TRP-каналов, особенно TRPV1 и TRPM8, а в реализации механочувствительности – семейству белков BNaC1, BNaC2 и DRASIC, представляющих собой разновидность натриевых каналов [2]. Два подтипа натриевых канала – Nav1.8 и Nav1.9 – селективно экспрессируются в периферической нервной системе, в основном в ноцицептивных чувствительных нейронах [3]. Поэтому натриевые каналы весьма привлекательны как мишени для новых анальгетиков, но специфические антагонисты для Nav1.8 и Nav1.9 еще проходят клинические исследования. Вместе с тем в клинической практике уже более 40 лет применяется толперизона гидрохлорид (Мидокалм) – миорелаксант, механизм действия которого связывают с блокадой натриевых каналов (рис. 1).

По структуре Мидокалм близок к местным анестетикам, особенно лидокаину. Как и лидокаин, Мидокалм является амфотерной молекулой, которая состоит из гидрофильной и липофильной частей и обладает высоким сродством к натриевым ионным каналам возбудимых клеточных мембран.

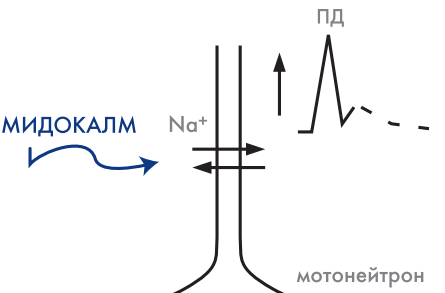
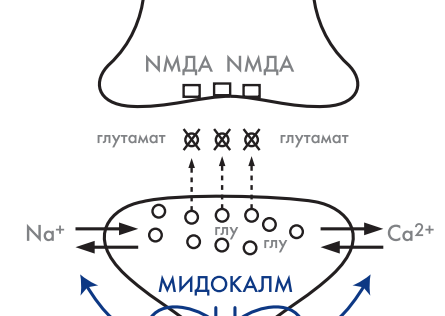
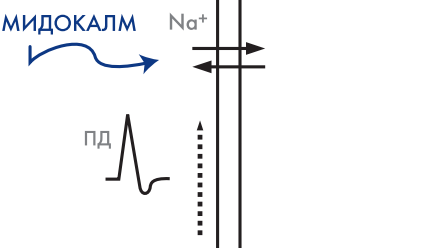
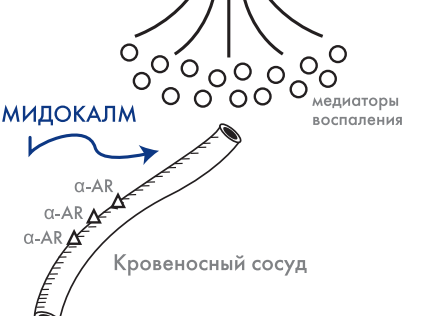
Первыми фармакологические свойства Мидокалма описали в 1961 г. J.Porszasz и соавт. В дальнейшем было установлено, что Мидокалм способен подавлять моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга и нормализовать усиленную импульсацию в ретикулярной формации [4, 5]. Мидокалм также дозозависимо ингибирует рефлекторные ответы в передних и задних корешках спинного мозга [6]. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что подавление Мидокалмом моносинаптической переда-

чи в спинном мозге связано не только с ингибированием генерации потенциалов действия (ПД) посредством прямого торможения потенциалзависимых натриевых каналов (лидокаиноподобный эффект), но и со снижением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон. В частности, на модели изолированного нерва установлено, что добавление Мидокалма в инкубируемую среду в дозе 100 мкмоль/л снижает проницаемость ионов натрия на 50% [7]. Сравнительное изучение влияния Мидокалма и лидокаина на 7 типов потенциалзависимых натриевых каналов показало, что Мидокалм, как и лидокаин, блокирует активность натриевых каналов, однако степень блокирования у Мидокалма выражена в меньшей степени. Значительные различия между двумя препаратами в восстановлении активности натриевых каналов продемонстрированы для 3 типов натриевых каналов – Nav1.3, Nav1.5 и Nav1.7, не имеющих отношения к проведению болевой импульсации, в то время как продолжительность инактивации для каналов типа Nav1.8, причастных к ноцицептивной импульсации, у лидокаина и Мидокалма была схожей [8]. Данный факт наглядно демонстрирует наличие у Мидокалма не только миорелаксирующих, но и противоболевых свойств. Исследования, проведенные на клетках ганглиев задних корешков, обнаружили, что Мидокалм угнетает потенциалзависимую натриевую проводимость в концентрациях, в которых он ингибирует спинальные рефлексы. Более того, Мидокалм оказывал значительное воздействие на потенциалзависимые кальциевые каналы. Эти данные позволили утверждать, что миорелаксирующее действие Мидокалма реализуется преимущественно путем ингибирования пресинаптического высвобождения нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон путем комбинированного влияния на потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы [9]. В экспериментах на крысах было показано, что Мидокалм в дозах 30 и 40 мг/кг (внутримышечно) вызывал статистически значимое повышение порога возникновения позднего ответа ноцицептивного флексорного рефлекса и снижал количество спайков в позднем ответе. Повышение порога возникновения поздней фазы ответа и снижение количества спайков в ответе отмечалось уже на 10-й минуте, достигало максимальных значений к 30-й минуте и сохранялось на протяжении 90 мин наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном торможении Мидокалмом сигналов, распространяющихся по тонким немиелинизированным С-афферентам. По-видимому, терапевтическое действие Мидокалма у животных с моделью невропатической боли также связано с подавлением активности в поврежденных С-афферентах и уменьшением сенситизации центральных ноцицептивных нейронов (рис. 2) [10].

Таким образом, Мидокалм, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, способен подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов дей-

\*Впервые статья была опубликована в Российском журнале боли, №2, 2012. Публикуется с любезного разрешения редакционной коллегии и авторов статьи.

Рис. 1. Влияние Мидокалма на уменьшение сенситизации центральных ноцицептивных нейронов.

Уровень воздействия	Иллюстрация	Эффект Мидокалма на данном уровне	Реализуемое действие
Афферентные спинальные пути	 <p>Иллюстрация: Мотонейрон. Мидокалм подавляет активность потенциалзависимых Na<sup>+</sup> каналов. Показаны потенциалы действия (ПД) до и после воздействия.</p>	Мидокалм подавляет активность потенциалзависимых Na <sup>+</sup> каналов	Ингибция генерации потенциалов действия способствует снижению центральной сенситизации
Задние рога спинного мозга. Синаптическая щель	 <p>Иллюстрация: Синаптическая щель. Мидокалм подавляет активность Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> потенциалзависимых каналов, снижая высвобождение глутамата и активацию NMDA рецепторов.</p>	Мидокалм подавляет активность Na <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup> потенциалзависимых каналов	Подавление возбуждения глутамата снижает возбудимость центральных ноцицептивных нейронов генерации и проведения
Афферентное нервное волокно (А и С)	 <p>Иллюстрация: Афферентное нервное волокно. Мидокалм подавляет активность потенциалзависимых Na<sup>+</sup> каналов нервных волокон (А и С).</p>	Мидокалм подавляет активность потенциалзависимых Na <sup>+</sup> каналов нервных волокон (А и С)	Ингибция потенциалов действия снижает поступление болевых импульсов в ЦНС
Ноцицептор	 <p>Иллюстрация: Ноцицептор. Мидокалм блокирует α-адренорецепторы сосудистой стенки, оказывая сосудорасширяющее действие.</p>	Мидокалм блокирует α-адренорецепторы сосудистой стенки, оказывая сосудорасширяющее действие	Усиление периферического кровообращения способствует уменьшению активации ноцицепторов



ствия мотонейронов и тем самым тормозить моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Такое действие Мидокалма обеспечивает эффективный разрыв связей в патологической цепи «боль – мышечный спазм – боль».

Помимо действия на мышечный тонус Мидокалм способен усиливать периферическое кровообращение. Сосудорасширяющее действие препарата продемонстрировано в экспериментах на кошках, кроликах и собаках [11]. Данный эффект связывают с блокадой адренорецепторов, локализованных в сосудистой стенке [12]. Позитивное влияние Мидокалма на периферическую гемодинамику отмечено у пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей разной степени тяжести [13, 14], у которых зарегистрировано уменьшение парестезий, боли в стопах и мышцах голени, увеличение скорости кровотока на тыльной артерии стопы.

Фармакокинетические характеристики Мидокалма позволяют использовать его перорально. Он подвергается абсорбции в тонком кишечнике, при этом 100% препарата всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,5 ч после приема препарата [15]. Мидокалм и его метаболиты выводятся почками, период полувыведения – примерно 2,5 ч [16]. Мидокалм накапливается в наибольших концентрациях в стволе мозга, спинном мозге и периферической нервной системе. Мембраностабилизирующий эффект препарата развивается в течение 30–60 мин и может сохраняться до 6 ч [17, 18].

Миорелаксирующее действие Мидокалма доказано в многочисленных исследованиях. В 10-летнем исследовании, включавшем 519 пациентов со спастическими расстройствами вследствие разных причин, назначение Мидокалма приводило к значительному улучшению двигательных функций и ослаблению мышечной спастичности, измеряемой по шкале Эшворта [19]. Схожие данные были получены при лечении спастических расстройств у пациентов с детским церебральным параличом [20]. Н.Ю.Лащ и Г.Н.Авакян (2001 г.) исследовали 21 пациента с преимущественным поражением пирамидной системы в виде спастического парализа нижних конечностей и в меньшей степени с другими расстройствами. Больные основной группы получали Мидокалм внутримышечно по 100 мг 1–2 раза в день на протяжении 7 дней, после чего их переводили на таблетированную форму препарата, которую они принимали до 21 дня и более. Авторы доказали, что улучшение неврологического статуса пациентов сопровождалось положительной динамикой электромиографических и электронейромиографических характеристик [21].

В ряде исследований [22, 23] была показана эффективность Мидокалма в комплексной терапии разных заболеваний опорно-двигательного аппарата (спондилез, спондилоартроз, артрозы, артриты, синдром ишиаса, ревматоидный артрит и др.). Показатели болезненности и двигательной способности в группе

больных, получавших Мидокалм наряду со стандартной терапией, статистически значимо улучшились по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших Мидокалм. Сделан вывод, что использование Мидокалма позволяет снизить дозу противовоспалительных препаратов, не уменьшая при этом их терапевтическую эффективность.

Схожие результаты наблюдались у пациентов пожилого и старческого возраста при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. У 74 больных (52–76 лет) ревматоидным артритом анализировалась эффективность трех методов терапии: 1) монотерапии доналгином в высокой дозе; 2) монотерапии доналгином в средней дозе; 3) комбинированной терапии доналгином в средней дозе и Мидокалмом (100 мг/сут). Длительность лечения составила 21 день. В 1-й группе более чем у 1/2 пациентов наблюдались выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые в части случаев повлекли за собой досрочную отмену препарата. У больных 2-й группы переносимость терапии была хорошей, но значительно (почти в 2 раза) снижалась ее эффективность. При включении в схему лечения Мидокалма эффективность терапии была столь же высокой, как и в 1-й группе, а переносимость – намного лучше: побочные эффекты наблюдались менее чем у 10% пациентов [24].

Потенцирующее влияние Мидокалма на анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с болезненным мышечным спазмом продемонстрировали J.Inouy и J.Katona [25].

Эффективность Мидокалма показана также у женщин в постклимактерическом периоде с жалобами на боль в шее и нижнем отделе позвоночника. Мидокалм назначали наряду с физиотерапией и гормонотерапией. К концу 8-й недели лечения полное исчезновение симптомов наблюдалось у 19 (65%) из 29 больных, умеренное улучшение – у 8 [26].

Эффективность Мидокалма при болезненном мышечном спазме оценивалась у 110 больных 20–75 лет в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [27]. В 8 исследовательских центрах больные получали Мидокалм в дозе 300 мг/сут или плацебо в сочетании с физиотерапией и реабилитацией в течение 21 дня. Основным критерием эффективности лечения считали болевой порог давления, измеряемый с помощью специального прибора в 16 симметричных точках туловища и конечностей. Пациенты субъективно оценивали свое состояние по интенсивности боли, ощущению напряжения мышц и подвижности позвоночника по 4 степеням выраженности: нет, небольшая, умеренная и выраженная. Физиотерапевт также оценивал напряжение мышц, подвижность позвоночника по 4 степеням выраженности: нет, небольшая, умеренная и выраженная. В конце лечения исследователь и пациент давали общую оценку эффективности и переносимости препарата. Перед началом и после окончания лечения проводилось развернутое клиническое и лабораторное обследование, включая электрокардиографию, измерение артериального давления, биохимический анализ крови по 16 показателям. После 3-недельного курса терапии у больных, принимающих Мидокалм, наблюдалось статистически значимое увеличение болевого порога к давлению. Результат объективного исследования совпадал с субъективной оценкой больными эффективности проводимой терапии. Различие между группами лечения и плацебо было отмечено уже на 4-й день, а статистически значимые различия наблюдались на 10 и 21-й дни лечения.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 255 больных 18–60 лет с острой поясничной болью изучали эффективность Мидокалма [28]. Больные с длительностью люм-

# МИДОКАЛМ®

толперизон



Ампулы 100 мг (1 мл) №5



Таблетки 150 мг №30

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Без боли в спине

и седативного  
эффекта



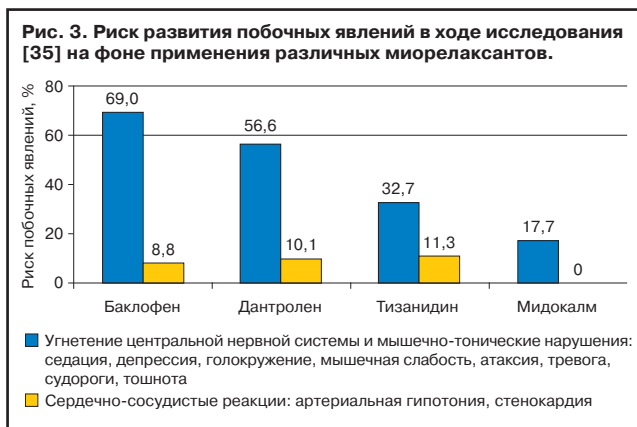
- Сокращает сроки лечения боли в спине и препятствует хронизации заболевания<sup>1,2</sup>
- Предпочтительный профиль безопасности в отношении АД и ЦНС<sup>3,4</sup>
- Уникальная возможность ступенчатой терапии острой боли

1. Pratzel H.G., Ramm S. Pain 67, 417, 1998; 2. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.В. Боль. №3 (12) 2006; 3. Kohne-Volland R., Strathmann A.G. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С.1- 11; 4. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. // Неврология и психиатрия. 2008. – №8. – С. 18-23.



ГЕДЕОН РИХТЕР





балгии до 5 сут получали Мидокалм в дозе 450 мг/сут или плацебо в течение 14 дней. В двух группах пациенты могли принимать парацетамол до 1000 мг 3 раза в сутки. Оценка качества жизни проводилась с помощью шкалы Роланда–Морриса. Наиболее выраженные различия между группами обнаружены при выполнении тестов, связанных с двигательной активностью. У больных, принимавших Мидокалм, выявлена тенденция к снижению длительности нетрудоспособности по сравнению с группой плацебо и статистически значимое улучшение качества жизни.

G.Galos [22] представил данные о применении Мидокалма на протяжении нескольких лет у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Степень улучшения состояния (уменьшение боли и увеличение объема движений) у принимавших Мидокалм оказалась достоверно выше.

А.В.Андреев и соавт. [29] использовали Мидокалм для лечения головной боли напряжения у 30 пациентов молодого возраста. Несмотря на разнородный характер основной группы Мидокалм оказался особенно эффективным в случаях, когда головная боль сочеталась с мышечным дистоническим синдромом на уровне шеи и воротниковой зоны. Именно у этих пациентов на 15-й день лечения отмечены значительный регресс головной боли, нормализация цереброваскулярной реактивности и снижение плотности и болезненности трапециевидных мышц.

Е.Л.Никонов и соавт. [30] при лечении 86 пациентов с остеоартрозом показали преимущество добавления Мидокалма к стандартной терапии НПВП. Было выявлено существенное улучшение качества жизни пациентов по данным опросника SF36.

А.В.Андреев и соавт. [31] использовали Мидокалм в двойном слепом исследовании для проведения местных блокад при спондилогенных болях по сравнению с новокаином. Мидокалм оказался более эффективным для лечения люмбагоиалгии, чем новокаиновые блокады, особенно если нейромышечный синдром сопровождался микроциркуляторными нарушениями. Использование инъекционных форм Мидокалма в условиях стационара также продемонстрировало, что внутримышечное введение 100 мг Мидокалма пациентам с дискогенной радикулопатией через 1,5 ч приводит к статистически достоверному снижению выраженности болевого синдрома, симптомов натяжения и увеличению коэффициента бытовой адаптации [32]. Кроме того, лечение Мидокалмом в течение 1 нед по 200 мг/сут внутримышечно, а затем на протяжении 2 нед по 450 мг/сут перорально имело преимущество перед стандартной терапией, при этом не только уменьшалась боль, но и снижалась тревожность, улучшалась умственная работоспособность и функциональное состояние периферической нервной системы по данным электронейромиографии. Во время лечения Мидокалмом у обследованных не выявлено побочных реакций

(головная боль, тошнота, сонливость, слабость, повышенная раздражительность, артериальная гипотония, ощущение легкого опьянения) [32, 33].

В Российской Федерации Мидокалм (Gedeon Richter Ltd) зарегистрирован в двух лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 150 мг и уникальная форма – раствор для инъекций. В состав ампулированной формы наряду с Мидокалмом входит лидокаин. Рекомендуемая суточная доза Мидокалма в нашей стране – 450 мг внутрь в 3 приема. Раствор для инъекций вводится внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки. Имеются наблюдения безопасного использования и более высоких доз Мидокалма (до 900 мг/сут). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности Мидокалма при постинсультной спастичности использовали индивидуальный подбор доз от 300 до 900 мг/сут [34]. Мидокалм эффективно снижал степень спастичности по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ), при этом нежелательные явления в группе больных, принимавших Мидокалм, возникали реже, были менее выражены, чем в группе плацебо. Отказов от исследования в связи с возникновением побочных эффектов не было. Схожие результаты получены при сравнительном анализе эффективности Мидокалма с другими миорелаксантами (баклофен, дантролен, тизанидин, ботулинический токсин А) при реабилитации больных со спастичностью после инсульта (рис. 3) [35]. Максимальная суточная доза Мидокалма в этом исследовании составила 900 мг/сут на протяжении 2 мес. Лучшие результаты в отношении восстановления неврологических функций и повышения уровня бытовой адаптации при минимальном количестве нежелательных явлений отмечены в группе больных, получавших Мидокалм [35].

Важным преимуществом Мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и выраженной мышечной слабости, о чем свидетельствуют данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием 72 здоровых добровольцев (36 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст – 21,7 года) [36]. Исследование продолжалось 8 дней. Добровольцы получали 150 или 450 мг/сут Мидокалма в 3 приема либо плацебо. Нейропсихологическое исследование включало изучение скорости простой реакции, психомоторной координации (движения глаз, кисти и стопы), цветных шкал Велзела. Было доказано отсутствие значимых различий в седативном эффекте и скорости реакции между плацебо и Мидокалмом гидрохлоридом. Переносимость препаратов была оценена как очень хорошая у 83,3% больных, хорошая – у 15,3%, умеренная – у 1,4%. Побочные эффекты, выявленные во время приема препарата, включали усталость, головную боль, острый цистит, острый бронхит, изменение лабораторных показателей.

Безопасность более длительного использования (от 3 до 8 нед) Мидокалма доказана в клинических исследованиях [26, 27]. Результаты всех исследований позволили сделать вывод о том, что побочные эффекты Мидокалма гидрохлорида незначительны и проявляются редко. Среди зарегистрированных побочных реакций были: головная боль, снижение артериального давления, тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области, миастения, а также аллергические реакции (последние возникали редко и проявлялись в основном разными кожными высыпаниями и зудом).

Результаты ретроспективного анализа M.Feher и соавт. [37] свидетельствуют о том, что Мидокалм можно безопасно принимать годами. Авторы анализировали истории болезни (с 1987 по 1997 г.) пациентов, получавших во время госпитализации Мидокалм. Максимальная длительность применения препарата составила почти 7 лет, а средняя длительность лечения превы-

шала 1 год. За время терапии не отмечено клинически значимых побочных эффектов.

Низкая частота развития и малая клиническая значимость нежелательных явлений делают препарат пригодным для длительного лечения, в том числе и хронической скелетно-мышечной боли, при этом Мидокалм позволяет снизить дозу НПВП и таким образом сократить частоту их тяжелых побочных эффектов.

#### Литература

1. Wall and Melzack's Textbook of Pain. SMcMabon, MKoltzenburg (eds). 5th ed. Elsevier Churhill Livingstone 2005.
2. Numazaki M, Tominaga M. TRP Channels. *Curr Drug Targets CNS Neurol Dis* 2004; 3: 479–85.
3. Wood JN, Boorman JP, Okuse K et al. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55–71.
4. Okada H, Honda M, Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropinreleasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86 (1): 134–6.
5. Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Pharmacobiodyn* 1984; 7 (3): 171–6.
6. Farkas S, Tarnawa I, Berzsenyi P. Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study. *Neuropharmacology* 1989; 28 (2): 161–73.
7. Hinck D, Koppenhofer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. *Gen Physiol Biophys* 2001; 20 (4): 413–29.
8. Hofer D, Lobberger B, Steinecker B et al. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. *Eur J Pharmacol* 2006; 538 (1–3): 5–14.
9. Kocsis P, Farkas S, Fodor L et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315 (3): 1237–46.
10. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. М: Медицина, 2004.
11. Furuta Y, Yoshikawa A. Reversible adrenergic alpha-receptor blocking action of 2,48-dimethyl-3-piperidino-propiphenone (tolperisone). *Jpn J Pharmacol* 1976; 26: 543–50.
12. Abranyi I. Study on the effect of 150-mg Mydocalm coated tablets in peripheral vascular diseases and in myotonias of various origin. *Hung Med J* 1988; 36 (2): 56–61.
13. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Евсеев Ю.Н. и др. Лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей мидокалмом у больных пожилого и старческого возраста. *Хирургия*. 2000; 4: 52–4.
14. Брискин Б.С., Сакунова Т.И., Прошин А.В. и др. Мидокалм в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы. *Клин. геронтол*. 2000; 34: 34–8.
15. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling. *Arch Pharm (Weinheim)* 1996; 329: 171–8.
16. Miskolczi P, Vereczkey L, Frenkl R. Gas-liquid chromatographic method for the determination of tolperisone in human plasma: pharmacokinetic and comparative bioavailability studies. *J Pharm Biomed Anal* 1987; 5 (7): 695–700.
17. Овчинникова Е.А., Рашид М.А., Куликов А.Ю. и др. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперизона. *Практика*. 2005; 1: 1–9.
18. Farkas S, Kocsis P, Bielik N. 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): 57–8.

19. Feber M, Juvancz P, Szontagh M. Use of Mydocalm in the rehabilitation of hemiparetic patients. *Blan Rehab Gyogyfordougy* 1985; 6: 201.
20. Peja M. Mydocalm treatment in the rehabilitation of children with infantile cerebral palsy. *Paediatrics* 1998; 49 (1): 24–9.
21. Лаиц Н.Ю., Авакян Г.Н. Применение Мидокалма у больных рассеянным склерозом. *Журн. неврол. и психиатр*. 2000; 6: 24–8.
22. Galos G. Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients. *Ther Hung (Hung Med J)* 1992; 40 (2): 69–71.
23. Porkolab E. Dose reduction possibilities of non-steroidal anti-phlogistics in locomotor patients by Mydocalm. *Magyar Belorv (Arch Suppl)* 1992; 45 (3): 138–41.
24. Porkolab E. New means in the treatment of locomotor disorders of aged patients. *Hung Med J* 1978; 26 (4): 190–2.
25. Inotay J, Katona J. Several years of observation with Mydeton in the treatment of lockjaw. *Ther Hung (Hung Med J)* 1991; 39 (4): 185–7.
26. Fay V, Szakonyi T, Urban E et al. Neck and low back pain in the post-menopause. *Rehabilitation* 1998; 8 (1): 26–8.
27. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo controlled double-blind trial. *Pain* 1996; 67: 417–25.
28. Hodinka L, Meilinger M, Szabo Z et al. Tolperisone (Mydocalm) in the treatment of acute low back pain. *Praxis* 2002; 11: 61–7.
29. Андреев А.В., Громова О.А., Егоров С.В. Лечение Мидокалмом головных болей напряжения у больных молодого возраста. *Психиатр. и психофармакотер*. 2001; 3 (6): 224–6.
30. Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Аманьяк А.Г. и др. Сравнительная характеристика изменения показателей качества жизни у больных остеоартрозом при лечении мидокалмом и диклофенаком. *РМЖ*. 2001; 9: 23.
31. Андреев А.В., Громова О.А., Скоромец А.А. Применение мидокалмовых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. *Результаты двойного слепого исследования*. *РМЖ*. 2002; 21: 968–71.
32. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов. *Журн. неврол. и психиатр*. 2000; 5: 26–31.
33. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли. *Боль*. 2006; 3: 27–30.
34. Stamenova P, Kozychev R, Kubn K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005; 12 (6): 453–61.
35. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Васильева И.В. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. *Журн. неврол. и психиатр*. 2008; 8: 18–23.
36. Dulin J, Kovacs L, Ramm S et al. Evaluation of sedative effects of single repeated doses of 50 mg and 150 mg Tolperisone Hydrochloride. Results of prospective, randomized, double-blind, placebo-control trial. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (4): 136–42.
37. Feber M, Lantos A, Denes Z et al. Опыт длительного применения препарата Мидокалм®. *Провизор* 2003; 7: [www.provisor.com.ua/archiv/2003/N7/art\\_22.php](http://www.provisor.com.ua/archiv/2003/N7/art_22.php)

#### Индекс лекарственных препаратов:

**Толперизона гидрохлорид: Мидокалм®  
(Гедеон Рихтер, ОАО)**