

Zastosowanie leków miorelaksacyjnych w neurologii

Leszek Nowiński¹, Marek Bednarski², Małgorzata Anna Zygmunt²

¹Katedra Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

²Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

STRESZCZENIE

Leki miorelaksacyjne tworzą strukturalnie heterogenną grupę farmaceutyków. W większości przypadków działając tłumiąco na ośrodkową impulsację ruchową w obrębie rdzenia kręgowego, zmniejszają napięcie mięśni szkieletowych. Działanie to wykorzystuje się w leczeniu wzmożonego napięcia mięśniowego różnego pochodzenia. Do leków miorelaksacyjnych należą między innymi baklofen, metokarbamol, tizanidyna, tolperizon oraz działający obwodowo dantrolen. Tłumiący ośrodkowy mechanizm działania większości z nich odpowiada za stosunkowo częste występowanie charakterystycznych dla leków z tej grupy działań niepożądanych — nadmiernej sedacji, senności, uczucia rozbicia oraz zawrotów głowy. Przy wyborze leku miorelaksacyjnego szczególnie istotną kwestią jest zapewnienie odpowiedniej równowagi między skutecznością terapeutyczną a tolerancją działań niepożądanych przez pacjentów. Preparaty miorelaksacyjne znalazły zastosowanie w objawowym leczeniu spastyczności w przebiegu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, jak również przykurczów mięśni w wyniku uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Zależnie od choroby leki te stosuje się w formie monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami przeciwbólowymi i/lub przeciwzapalnymi z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Terapia łączona jest najczęściej wybieraną opcją wtedy, gdy poza nadmiernym napięciem mięśniowym współistnieje silny ból i/lub proces zapalny. Połączenie takie często okazuje się skuteczniejsze, pozwalając na zmniejszenie dawek poszczególnych leków, a tym samym obniżenie ryzyka potencjalnych działań niepożądanych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 202–207

Słowa kluczowe: miorelaksanty, spastyczność, senność, farmakoterapia

Wprowadzenie

Wzmożone napięcie mięśniowe, prowadzące nierzadko do utrwalonych przykurczów znacznie utrudniających przebieg ruchu dowolnego stanowi poważny problem u chorych z uszkodzeniem układu piramidowego na poziomie mózgu i rdzenia kręgowego. Odruchowy wzrost napięcia mięśniowego towarzyszy także zespołom bólowym kręgosłupa, tworząc dodatkowy czynnik prowadzący do nasilenia dolegliwości. W leczeniu tych chorych istotną rolę odgrywają leki miorelaksacyjne, tworzące heterogenną grupę farmaceutyków. Różnią się one strukturą chemiczną oraz mechanizmem działania. Mogą być stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej, często w połączeniu z lekami przeciwbólowymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) [1–7].

Farmakologiczne leczenie wzmożonego napięcia mięśniowego

Mając na uwadze, że w opisanych wyżej schorzeniach jednym z podstawowych objawów jest wzmożone napięcie mięśni szkieletowych, to w jego leczeniu siłą rzeczy należy uwzględnić stosowanie leków miorelaksacyjnych. Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy należą obecnie **baklofen**, **dantrolen**, **metokarbamol**, **tizanidyna** oraz **tolperizon**, które mogą być stosowane w monoterapii oraz terapii skojarzonej.

Baklofen

Baklofen jest strukturalnym analogiem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) zawierającym dodatkową grupę chlorofenyłową. Jest agonistą pre- i postsynaptycznych, metabotropowych receptorów GABA_B oraz postsynaptycznych receptorów jonotropowych

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Leszek Nowiński
Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
tel: 12 620 55 48, faks 12 620 55 52
e-mail: leszek.nowinski@uj.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 202–207
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2015 Via Medica

GABA_A [6–9]. Jego hamujące przewodnictwo działanie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest wypadkową działania hamującego uwalnianie neurotransmiterów do synapsy (działanie na receptor presynaptyczny GABA_B) i działania zmniejszającego pobudliwość części postsynaptycznej (działanie na receptory postsynaptyczne GABA_A i GABA_B) [10, 11]. Wysokie zagęszczenie receptorów GABA_B stwierdzono między innymi we wzgórzu, korze mózdzku, korze mózgowej oraz w rogach tylnych rdzenia kręgowego [12]. Za pośrednictwem receptorów GABA_B i sprzężonych z nimi białek G_i baklofen hamuje cyklazę adenylnową i prowadzi do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Niedobór cAMP wpływa na aktywność zależnych od potencjału kanałów jonowych, zwłaszcza kanałów potasowych (K⁺) oraz wapniowych (Ca²⁺) [13–15]. W części postsynaptycznej dochodzi do zwiększenia aktywności tych pierwszych, co w efekcie indukuje hiperpolaryzację błony neuronalnej i długotrwałe zmniejszenie pobudliwości tych neuronów (działanie przez postsynaptyczny receptor GABA_B) [13]. W części presynaptycznej następuje spadek aktywności kanałów wapniowych, co odpowiada za ograniczenie napływu tych jonów do komórki i w efekcie zmniejszenie uwalniania neuroprzekazników pobudzających [11, 16, 17]. Aktywacja postsynaptycznych receptorów GABA_A powoduje otwarcie sprzężonych z nimi kanałów chlorkowych (Cl⁻) i napływ jonów Cl⁻ do wnętrza neuronów. Takie działanie prowadzi do hiperpolaryzacji neuronu i spadku jego pobudliwości. Zważywszy na to, że receptory GABA_B oraz GABA_A występują w wielu miejscach OUN, pobudzając te receptory baklofen wykazuje wpływ na wydzielanie hormonów. Z punktu widzenia terapii spastyczności pożądany jest przede wszystkim wpływ baklofenu na receptory GABA_B zlokalizowane w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Dochodzi wówczas do zmniejszenia uwalniania neurotransmiterów pobudzających neurony ruchowe (działanie presynaptyczne) oraz do ich hiperpolaryzacji (działanie postsynaptyczne), co w efekcie odpowiada za zmniejszenie impulsacji w tym układzie i efekt miorelaksacyjny [16]. Działanie baklofenu jest na tyle skuteczne, że stał się on lekiem z wyboru w leczeniu wzmoczonego napięcia mięśniowego różnego pochodzenia, zwłaszcza spastyczności. Jest stosowany między innymi w stwardnieniu rozsianym, stwardnieniu zanikowym bocznym, późnej dystonii, spastycz-

ności po urazach mózgu i rdzenia kręgowego, w tężcu, zespole sztywności uogólnionej oraz w różnych zespołach bólowych dolnego odcinka kręgosłupa [2, 11, 16, 18–22]. Niestety, baklofen podany doustnie wykazuje również wpływ na inne struktury OUN, gdzie znajdują się także receptory GABA, co wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, pośród których najczęściej występują: sedacja, senność lub bezsenność, zawroty głowy, osłabienie, męczliwość, nudności oraz obniżenie progu drgawkowego [2, 23]. W celu ograniczenia ogólnego działania w razie potrzeby lek podaje się intratekalnie za pomocą pompy baklofenowej [11, 24, 25].

Dantrolen

Dantrolen jest lekiem o strukturze chemicznej zbliżonej do struktury leku przeciwpadaczkowego — fenytoiny. W odróżnieniu od innych leków stosowanych w leczeniu spastyczności dantrolen cechuje się działaniem miorelaksującym poza OUN. Mechanizm jego działania polega bowiem na hamowaniu uwalniania jonów Ca²⁺ z siateczki sarkoplazmatycznej w komórkach mięśniowych podczas depolaryzacji. Jak wiadomo, do skurczu komórek mięśni szkieletowych niezbędne jest uruchomienie magazynów jonów Ca²⁺, gdyż napływająca w czasie depolaryzacji komórek mięśniowych ilość jonów Ca²⁺ ze środowiska zewnątrzkomórkowego jest niewystarczająca. Jony te pełnią jedynie funkcję wyzwalającą skurcz i wnikają tu przez kanały wapniowe typu „L” — Ca_v1.1. Dantrolen, blokując uwalnianie jonów Ca²⁺ z siateczki sarkoplazmatycznej, powoduje, że ich ilość nie wystarcza do wywołania pełnego skurczu lub utrzymania napięcia mięśni szkieletowych. Molekularny mechanizm tego działania nie jest do końca jasny. Przyjmuje się, że jest on związany z blokowaniem przez dantrolen receptora ryanodynowego RyR-1. Receptor ten to w istocie kanał wapniowy zależny od różnych ligandów regulujących wypływ jonów Ca²⁺ w komórkach mięśniowych w czasie depolaryzacji. Kanały RyR zapewniają dopływ niezbędnej do skurczu ilości jonów Ca²⁺ z siateczki sarkoplazmatycznej. Endogennymi ligandami tych kanałów są między in. jony Ca²⁺ napływające do komórek w czasie depolaryzacji oraz wewnątrzkomórkowe jony magnezu (Mg²⁺) i adenozyntrifosforan (ATP, *adenosine triphosphate*). Dantrolen, łącząc się z receptorem RyR-1 za pośrednictwem kalmoduliny, blokuje do niego dostęp jonów Ca²⁺ oraz ATP, które fizjologicznie odpowiadają za ich otwieranie

[26–28]. Przyjmuje się również, że lek ten, łącząc się za pośrednictwem kalmoduliny z receptorem RyR-1, zmienia jego konformację i hamuje w ten sposób interakcję między nim a występującymi w układzie tubularnym T włókien mięśniowych kanałami wapniowymi typu „L” — $Ca_v1.1$, uniemożliwiając w ten sposób napływ jonów Ca^{2+} ze środowiska zewnątrzkomórkowego i wyzwolenie sprężenia elektromechanicznego [26–29]. Mimo obwodowej aktywności dantrolen znalazł zastosowanie w objawowym leczeniu spastyczności, przede wszystkim w przebiegu stwardnienia rozsianego, stwardnienia zanikowego bocznego oraz w różnych uszkodzeniach rdzenia kręgowego [2, 6, 20, 23, 30–32]. Opisany wyżej mechanizm działania tłumaczy również, dlaczego dantrolen stosunkowo często wywołuje działania niepożądane w postaci obniżenia siły mięśniowej, łatwej męczliwości i trudności w połykaniu [23]. Co więcej, nie działa on jedynie w mięśniach szkieletowych i stosunkowo często wywołuje podobne do innych leków miorelaksacyjnych ośrodkowe działania niepożądane, tj. łagodną sedację czy zawroty głowy. Szczególną uwagę należy zwrócić na znaczną hepatotoksyczność leku, która istotnie ogranicza jego zastosowanie [2].

Metokarbamol

Metokarbamol jest estrem kwasu karbaminowego i pochodną innego leku o działaniu wykrztuśnym i miorelaksacyjnym — gwajfenazyny [33]. Należy do grupy leków o działaniu ośrodkowym. Nie poznano w pełni molekularnych zasad jego działania. Podobnie do większości leków z tej grupy hamuje transmisję synaptyczną w różnych częściach OUN. Przyjmuje się, że wybiórczo hamuje wielosynaptyczne odruchy rdzeniowe, w szczególności aktywność alfa-motoneuronów rdzenia kręgowego, co odpowiada za działanie zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych [23, 34, 35]. Nie stwierdzono wpływu metokarbamolu na płytkę motoryczną. Jego skuteczność w zwalczaniu bolesnych skurczów mięśni szkieletowych umożliwia zastosowanie w różnych schorzeniach narządu ruchu [6, 36–39]. Metokarbamol stosuje się w terapii zespołów bólowych kręgosłupa, zwłaszcza odcinka lędźwiowo-krzyżowego (ang. *low back pain*) [6, 22, 23, 31, 40]. Okazał się on również skutecznym środkiem w leczeniu spastyczności w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego. Zmniejszając napięcie mięśni szkieletowych, w istotny sposób poprawiał funkcje lokomotoryczne i ułatwiał proces rehabilitacji

u dzieci [6, 41, 42]. Takie działanie oraz mechanizm działania metokarbamolu mogą sugerować jego skuteczność nie tylko w bolesnych skurczach mięśni pochodzenia obwodowego, ale również potencjalną skuteczność w spastyczności. Metokarbamol zmniejsza także dolegliwości bólowe związane ze skurczami mięśni szkieletowych oraz umożliwia skrócenie okresu rehabilitacji chorych po zabiegach chirurgicznych. Taką skuteczność potwierdzono u pacjentek, które przed zabiegiem chirurgicznego powiększania piersi i po tak zabiegu oprócz innych środków przyjmowały metokarbamol [43–45]. Podobną skuteczność wykazano także w przypadku chirurgicznego zabiegu wymiany stawu kolanowego [45]. Metokarbamol zaleca się zwłaszcza u chorych szczególnie podatnych na występowanie charakterystycznych dla miorelaksantów ośrodkowych działań niepożądanych, takich jak senność, sedacja, dezorientacja czy zawroty głowy. Jest także środkiem o najsłabszym wpływie tłumiącym na funkcje OUN. Niemniej jednak może wykazywać działanie sedatywne, zwłaszcza w zbyt dużych dawkach [6, 23, 32, 46]. Do typowych działań niepożądanych tego leku należy zaliczyć osłabienie siły mięśniowej, niewielkie zaburzenia orientacji oraz czarne, brązowe lub zielone zabarwienie moczu [32]. Dowiedziona skuteczność metokarbamolu oraz jego bezpieczeństwo stosowania pozwalają rekomendować ten lek spośród innych miorelaksantów.

Tizanidyna

Tizanidyna jest lekiem strukturalnie spokrewnionym z klonidyną — ośrodkowo działającym lekiem hipotensyjnym. Oba leki są pochodnymi imidazolinowymi oraz agonistami receptorów alfa₂-adrenergicznych. Tizanidyna, podobnie jak baklofen, wykazuje działanie ośrodkowe, nie wpływa bezpośrednio na włókna mięśni szkieletowych. W wyniku pobudzenia przez tizanidynę presynaptycznych receptorów alfa₂-adrenergicznych w obrębie rogów tylnych rdzenia kręgowego, za pośrednictwem białka G_i , dochodzi do zahamowania cykazy adenylanowej i obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP, co powoduje zmniejszenie uwalniania z neuronów ośrodkowych aminokwasów pobudzających, takich jak kwas asparaginowy i glutaminowy. W związku z tym aminokwasy hamujące, takie jak glicyna, mają przewagę, hamując aktywność motoneuronów. Konsekwencją tego jest zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych [2, 20, 23, 30, 32, 47–52]. Przypuszcza się, że działanie mio-

relaksacyjne tizanidyny wiąże się także z działaniem agonistycznym na receptory imidazolinowe w strukturach ponadrdzeniowych [53]. Niezależnie od molekularnego mechanizmu działania skuteczność tizanidyny w zmniejszaniu napięcia mięśni szkieletowych oraz poprawie funkcji lokomotorycznych pacjentów czyni z niej lek przydatny w zwalczaniu spastyczności. Ze względu na możliwe działania niepożądane zdecydowanie rzadziej jest stosowana w zwalczaniu miejscowego skurczu mięśni w przebiegu obwodowych schorzeń narządu ruchu [54]. Zakres wskazań dla tizanidyny jest zbliżony do wskazań baklofenu [6, 23, 30, 32]. Tizanidyna jest lekiem wykorzystywanym w objawowym leczeniu wzmożonego napięcia mięśni między innymi w stwardnieniu rozsianym, porażeniu mózgowym i w zespole sztywności uogólnionej [2, 20, 55]. Lek ten może też, niestety, powodować osłabienie siły mięśniowej oraz łatwą męczliwość. Ponadto, zważywszy na fakt, że receptory alfa₂-adrenergiczne występują nie tylko w rdzeniu kręgowym, tizanidyna może powodować spadki ciśnienia tętniczego, senność, silną sedację, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, nudności oraz halucynacje. Wykazano także, że przewlekłe stosowanie tizanidyny wiąże się z działaniem hepatotoksycznym. Co więcej, ograniczeniem do jej przewlekłego podawania jest także ryzyko występowania zespołu abstynencyjnego po zakończeniu terapii lub odstawieniu leku z powodu uciążliwych działań niepożądanych [6, 23, 32]. Tizanidyna może także wydłużać odstęp QT w zapisie elektrokardiograficznym, co wiąże się z blokadą przez ten lek kanałów potasowych I_{Kr}. Na to groźne działanie niepożądane należy zwrócić szczególną uwagę u osób z chorobami serca oraz przyjmujących inne leki o podobnym potencjale kardi toksycznym [30, 49].

Tolperizon

Tolperizon jest pochodną piperydyny o budowie strukturalnej zbliżonej do budowy środka znieczulenia miejscowego — lidokainy. Podobnie jak inne leki miorelaksacyjne tolperizon działa także w OUN. Jego mechanizm działania, podobnie jak mechanizm działania, metokarbamolu, nie został w pełni poznany. Wiadomo, że lek ten działa hamująco na mono- i polisynaptyczne odruchy rdzeniowe, których nadmierna intensywność może indukować skurcz mięśni szkieletowych. Przypuszcza się, że działanie to może się wiązać z zależną od dawki blokadą przez tolperizon napięciowależnych kanałów sodowych (VDC Na⁺,

voltage dependent channel Na⁺) oraz kanałów wapniowych typu „N” (VDC Ca²⁺, *voltage dependent channel Ca²⁺*). Z blokadą tych ostatnich wiązany jest także spadek uwalniania z neuronów ośrodkowych neuroprzebieżników pobudzających, czego konsekwencją mogą być wspomniane hamowanie odruchów rdzeniowych, zmniejszona impulsacja w obrębie motoneuronu i spadek napięcia mięśni szkieletowych [56–61]. Tolperizon jest lekiem skutecznym w zwalczaniu uciążliwej spastyczności, a także bolesnych skurczów mięśni szkieletowych związanych z chorobami aparatu ruchu. Jest on stosowany w leczeniu wspomagającym między innymi w rwie ramiennej, spastycznym niedowładzie połowicznym po udarze mózgu, bólach korzeniowych, stwardnieniu rozsianym, zespole poneuroleptycznym, bolesnych kurczach mięśniowych. W terapii skojarzonej jest również skuteczny w różnych schorzeniach układu ruchu [57–59]. Tolperizon, podobnie do metokarbamolu, jest dobrze tolerowany przez chorych. Typowe dla innych leków miorelaksacyjnych działania niepożądane, takie jak senność, sedacja, zawroty głowy, osłabienie mięśniowe czy uczucie rozbicia, występują bardzo rzadko. Do innych działań niepożądanych należy zaliczyć nudności, zmniejszenie napędu oraz reakcje skórne typu nadwrażliwości z wysypką i/lub świądem. Szczególną uwagę trzeba zwrócić na niebezpieczeństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu leku [57, 62–64]. Wysoka tolerancja tolperizonu może wynikać z faktu, że w zasadzie nie wykazuje on powinowactwa do receptorów adrenergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych ani serotonergicznych w OUN [57].

Podsumowanie

Leki miorelaksacyjne, w większości na drodze różnych mechanizmów, działają hamująco na transmisję synaptyczną w OUN. Takie działanie z jednej strony odpowiada za pożądane efekty terapeutyczne, tj. zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych, złagodzenie dolegliwości bólowych i poprawę funkcji lokomotorycznych pacjentów, z drugiej strony dość często prowadzi do ośrodkowych działań niepożądanych, tj. nadmiernej sedacji, senności czy zawrotów głowy. Biorąc pod uwagę fakt, że nadmierne napięcie mięśni szkieletowych jest często wynikiem nieprawidłowej aktywności motoneuronów, z terapeutycznego punktu widzenia najlepszym rozwiązaniem byłoby, gdyby leki miorelaksacyjne działały hamująco jedynie na poziomie rdzenia kręgowego, w miejscu

przełączania impulsów nerwowych z OUN oraz łuków odruchowych na motoneurony. Niestety, punkty uchwytu opisywanych leków znajdują się także w innych tkankach, dlatego podczas ich stosowania — oprócz efektu terapeutycznego — bardzo często obserwuje się również działania niepożądane. W wyborze odpowiedniego leku miorelaksacyjnego powinno się uwzględnić przede wszystkim indywidualny przypadek chorego, skuteczność leku oraz zapewnienie komfortu terapii. Decyzja o wyborze leku obniżającego napięcie mięśni jest związana z uzyskaniem optymalnego zrównoważenia efektu terapeutycznego oraz z tolerancją działań niepożądanych.

Leki z tej grupy, obok leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych z grupy NLPZ, należą obecnie do najczęściej przepisywanych farmaceutyków w objawowym leczeniu nadmiernego napięcia mięśni szkieletowych pochodzenia ośrodkowego (spastyczności) oraz skurczów mięśni związanych ze schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego. Zależnie od konkretnego przypadku chorobowego leki te mogą być stosowane w formie monoterapii lub w połączeniu z lekami przeciwbólowymi i/lub

przeciwzapalnymi (NLPZ). Terapia łączona z lekami przeciwbólowymi lub NLPZ często okazuje się rozwiązaniem skuteczniejszym niż monoterapia, zwłaszcza w sytuacjach silnej manifestacji bólu i/lub procesu zapalnego. Co więcej, takie rozwiązanie oprócz wzmocnienia działania terapeutycznego pozwala także na zmniejszenie dawek poszczególnych leków, co w efekcie obniża także ryzyko występowania działań niepożądanych. Mając na uwadze to, że głównym ograniczeniem stosowania leków miorelaksacyjnych jest często zła tolerancja ich działań niepożądanych, nie dziwi, że w uzasadnionych przypadkach preferuje się terapię łączoną. Monoterapia lekiem miorelaksacyjnym jest najczęściej wybierana w przypadkach, w których chory nie toleruje działań niepożądanych leku przeciwbólowego lub NLPZ, a także wtedy, gdy występują przeciwwskazania do zastosowania leków z tych grup [2, 6, 7, 20, 22, 23, 32, 57, 58, 65–67]. Warunkiem bezpiecznego stosowania tej grupy leków jest właściwa **edukacja lekowa** pacjenta prowadzona przez lekarza (w momencie przepisywania konkretnego leku) oraz farmaceutę (w momencie wydawania danego leku).

PIŚMIENNICTWO

- Mayer N.H., Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Phys. Med. Rehabil. Clin. North Am.* 2003; 14: 855–883.
- Thibaut A., Chatelle C., Ziegler E., Bruno M.A., Laureys S., Gosseries O. Spasticity after stroke: physiology, assessment and treatment. *Brain Inj.* 2013; 27: 1093–1105.
- Young R.R. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44: 12–20.
- Soyuer F., Oztürk A. The effect of spasticity, sense and walking aids in falls of people after chronic stroke. *Disabil. Rehabil.* 2007; 29: 679–687.
- Casazza B.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am. Fam. Physician* 2012; 85: 343–350.
- 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: 140–175.
- Chou R., Peterson K. Drug class review: skeletal muscle relaxants: final report [Internet]. Oregon Health & Science University, Portland 2005: 4–29.
- Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S. Baclofen: a preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. *Drugs* 1974; 8: 1–14.
- Davidoff R.A. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 107–116.
- Misgeld U., Bijak M., Jarolimek W. A physiological role for GABA_B receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1995; 46: 423–462.
- Dario A., Pisani R., Sangiorgi S. i wsp. Baclofen and potential therapeutic use: studies of neuronal survival. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 550: 33–38.
- Bowery N.G., Hudson A.L., Price G.W. GABA_A and GABA_B receptor site distribution in the central rat nervous system. *Neuroscience* 1987; 20: 365–383.
- Harayama N., Shibuya I., Tanaka K., Kabashima N., Ueta Y., Yamashita H. Inhibition of N- and P/Q-type calcium channel by postsynaptic GABA_B receptor activation in rat supraoptic neurones. *J. Physiol.* 1998; 509: 371–383.
- Carter T.J., Mynlieff M. G-aminobutyric acid type B receptors facilitate L-type and attenuate N-type Ca²⁺ currents in isolated hippocampal neurones. *J. Neurosci. Res.* 2004; 76: 323–333.
- Moran L.R., Almeida P.G., Worden S., Huttner K.M. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2004; 114: 267–269.
- Bowery N.G., Bettler B., Froestl W. i wsp. Mammalian gamma-aminobutyric acid (B) receptors: structure and function. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54: 247–264.
- Orsnes G., Crone C., Krarup C., Petersen N., Nielsen J. The effect of baclofen on the transmission in spinal pathways in spastic multiple sclerosis patients. *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111: 1372–1379.
- Becker R., Benes L., Sure U., Hellwig D., Bertalanffy H. Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury. *J. Clin. Neurosci.* 2000; 7: 316–319.
- Krach L.E. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *J. Child Neurol.* 2001; 16: 31–36.
- Smith P.F., Darlington C.L. Recent developments in drug therapy for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 1999; 5: 110–120.
- Bresolin N., Zucca C., Pecori A. Efficacy and tolerability of eperisone and baclofen in spastic palsy: a double-blind randomized trial. *Adv. Ther.* 2009; 26: 563–573.
- Bannwarth B., Kostine M., Shipley E. Nonspecific low back pain: assessment of available medications. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 134–136.
- Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C. i wsp. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *PT.* 2014; 39: 427–435.
- Richard I., Menei P. Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity, dystonia and vegetative disorders. *Acta Neurochir. Suppl.* 2007; 97: 213–218.
- Gracies J.M., Nance P., Elovic E., McGuire J., Simpson D.M. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: general and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl.* 1997; 6: 92–120.
- Zhao F., Li P., Chen S.R., Louis C.F., Fruen B.R. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca²⁺ release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 13 810–13 816.
- Oo Y.W., Gomez-Hurtado N., Walweel K. i wsp. Essential role of calmodulin in RyR inhibition by dantrolene. *Mol. Pharmacol.* 2015; 88: 57–63.
- Dias J.M., Vogel P.D. Effects of small molecule modulators on ATP binding to skeletal ryanodine receptor. *Protein J.* 2009; 28: 240–246.
- Bannister R.A. Dantrolene-induced inhibition of skeletal L-type Ca²⁺ current requires RyR1 expression. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 390493.

30. 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: 11–22.
31. Schnitzer T.J., Ferraro A., Hunsche E., Kong S.X. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 72–95.
32. See S., Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am. Fam. Physician* 2008; 78: 365–370.
33. Dolezal T., Krsiak M. Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2002; 366: 551–554.
34. Crankshaw D.P., Raper C. Mephenesin, methocarbamol, chlorthalidopexide and diazepam: actions on spinal reflexes and ventral root potentials. *Br. J. Pharmacol.* 1970; 38: 148–156.
35. Nevins M.E., Nash S.A., Beardsley P.M. Quantitative grip strength assessment as a means of evaluating muscle relaxation in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 1993; 110: 92–96.
36. Valtonen E.J. A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr. Med. Res. Opin.* 1975; 3: 382–385.
37. Górski M., Kryst L., Rogala M., Żychowska I., Pecińska D. Badania kliniczne nad zastosowaniem methocarbamolu w szczykościsku. *Protet. Stomatol.* 1971; 21: 284–287.
38. Boakes J., Peach J.P., McGill S.M. Does methocarbamol affect fatigue markers in the low-back electromyogram? *J. Electromyogr. Kinesiol.* 1998; 8: 423–427.
39. Tisdale S.A. Jr, Ervin D.K. A controlled study of methocarbamol (Robaxin) in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1975; 17: 525–530.
40. Emrich O.M., Milachowski K.A., Strohmeier M. Methocarbamol in acute low back pain. A randomized double-blind controlled study. *MMW Fortschr. Med.* 2015; 157: 9–16.
41. Ignatowicz R., Gdakowicz B., Kowalczyk K., Żukowska-Walczuk E. Zastosowanie metokarbamolu w rehabilitacji niedowładów kurczowych w mózgowym porażeniu dziecięcym. *Wiad. Lek.* 1974; 27: 1546–1550.
42. Bjerre I., Blennow G. Methocarbamol in the treatment of cerebral palsy in children. *Neuropadiatrie* 1971; 3: 140–146.
43. Schneider M.S. Methocarbamol: adjunct therapy for pain management in breast augmentation. *Aesthet. Surg. J.* 2002; 22: 380–381.
44. Hidalgo D.A., Pusic A.L. The role of methocarbamol and intercostal nerve blocks for pain management in breast augmentation. *Aesthet. Surg. J.* 2005; 25: 571–575.
45. Looke T.D., Kluth C.T. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement. *Orthopedics* 2013; 36: 25–32.
46. Kvien T.K., Viktil K. Pharmacotherapy for regional musculoskeletal pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2003; 17: 137–150.
47. Gelber D.A., Good D.C., Dromerick A., Sergay S., Richardson M. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1841–1846.
48. Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 1997; 53: 435–452.
49. Kaddar N., Vigneault P., Pilote S., Patoine D., Simard C., Drolet B. Tizanidine (Zanaflex): a muscle relaxant that may prolong the QT interval by blocking IKr. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012; 17: 102–109.
50. Sayers A.C., Burki H.R., Eichenberger E. The pharmacology of 5-chloro-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3 benzothiazidazole (DS 103-282), a novel myotonolytic agent. *Arzneimittelforschung* 1980; 30: 793–803.
51. Mathias C.J., Luckitt J., Desai P., Baker H., el Masri W., Frankel H.L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral antispastic agent tizanidine in patients with spinal cord injury. *J. Rehabil. Res. Dev.* 1989; 26: 9–16.
52. Curtis D.R., Leah J.D., Peet M.J. Spinal interneurone depression by DS103-282. *Br. J. Pharmacol.* 1983; 79: 9–11.
53. Kino Y., Tanabe M., Honda M., Ono H. Involvement of supraspinal imidazoline receptors and descending monoaminergic pathways in tizanidine-induced inhibition of rat spinal reflexes. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 52–60.
54. Rossi M., Ianigro G., Liberatoscioli G. i wsp. Eperisone versus tizanidine for treatment of chronic low back pain. *Minerva Med.* 2012; 103: 143–149.
55. Zdziarski P. A case of stiff person syndrome: immunomodulatory effect of benzodiazepines: successful rituximab and tizanidine therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e954.
56. Kocsis P., Farkas S., Fodor L. i wsp. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 315: 1237–1246.
57. Rao R., Panghate A., Chandanwale A. i wsp. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocholchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J.* 2012; 6: 115–122.
58. 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: 107–119.
59. Stamenova P., Koytchev R., Kuhn K. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12: 453–461.
60. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med. Chem. J.* 2014; 8: 17–22.
61. Hofer D., Lohberger B., Steinecker B., Schmidt K., Quasthoff S., Schreibmayer W. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 538: 5–14.
62. Ribl C., Vermeulen C., Hauser C. Anaphylactic reactions to tolperisone (Mydocalm). *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133: 369–371.
63. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. An immediate hypersensitivity reaction caused by tolperisone hydrochloride. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 411–412.
64. 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: 407–418.
65. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L. i wsp. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2012; 344: 497.
66. Pretorius E., Struvig W. Stiff person syndrome (SPS): literature review and case report. *S. Afr. J. Psych.* 2013; 19: 228–231.
67. Luo X., Pietrobon R., Curtis L.H., Hey L.A. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants for back pain in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 531–537.