

Новый взгляд на терапию боли в спине.

Муслаксин — миорелаксант плюс НПВП в одной таблетке

По материалам симпозиума в рамках Форума по неврологии с междисциплинарным подходом (19.04.2024, Сочи)

Спикеры:

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Козлов Иван Генрихович — д-р мед. наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов, г. Москва

В 2023 г. зарегистрирована комбинация для лечения мышечно-скелетной боли, связанной с воспалением и спазмом у взрослых [1]. Муслаксин® — новый и единственный в России комбинированный препарат, содержащий миорелаксант хлорзоксиан в дозе 500 мг и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) ибупрофен в дозе 400 мг [2].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПА БОЛИ

Одним из реальных клинических инструментов в ведении пациентов с болью в спине является мультидоменный скрининговый подход, который учитывает особенности патофизиологического механизма развития болевого синдрома (фенотип боли), факторы, влияющие на ее восприятие, и позволяет персонализировать лечение для каждого пациента на основе биопсихосоциального подхода [3].

Для фенотипа боли с условным названием «мышечный спазм» характерны следующие диагностические признаки:

- мышечное напряжение
- уплотнение и/или укорочение мышцы
- сокращение объема движений
- повышение тонуса мышц
- болезненность мышцы при пальпации
- неправильный двигательный стереотип

Наличие у пациента с болью в спине клинических признаков фенотипа «мышечный спазм» неблагоприятно с точки зрения увеличения вероятности хронизации болевого синдрома (рис. 1).

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по лечению боли в спине, препаратами первой линии для этой категории пациентов являются НПВП и парацетамол. При неэффективности препаратов первой линии и наличия у пациента фенотипа боли «мышечный спазм» рекомендуется назначение миорелаксантов [6, 7]. Например, в США миорелаксанты занимают долю 18,5 % в общем количестве рецептов, выписываемых пациентам со скелетно-мышечной болью. Показаны также такие нелекарственные методы воздействия как мануальная терапия, кинезиотерапия, тейпирование, массаж. При этом, важно донести до пациен-

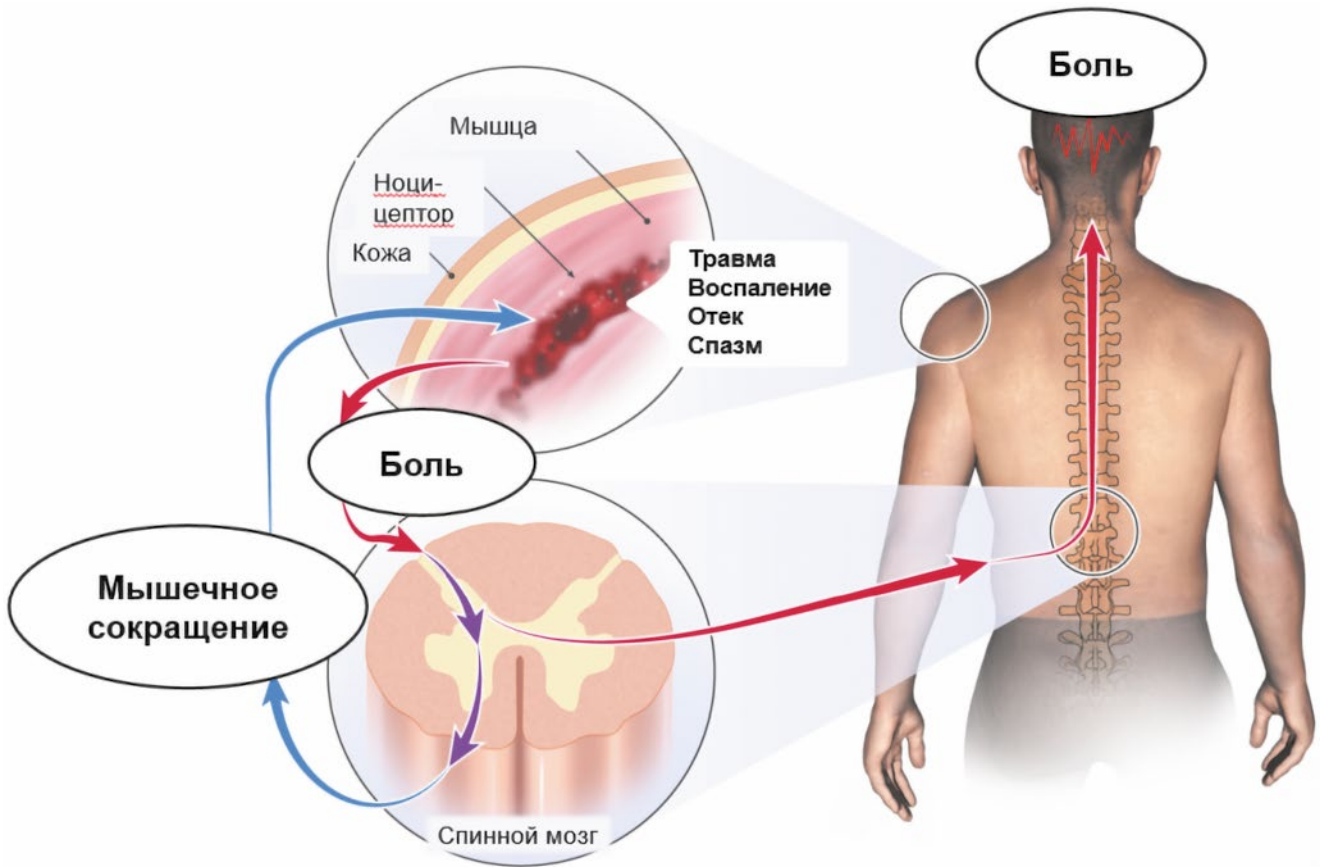


Рис. 1. Порочный круг «боль-спазм-боль» приводит к хронизации боли [4, 5].

та, что мышечный спазм возникает из-за слабости мышечно-скелетной системы в ответ на нарушение осанки, смещение центра тяжести, неправильные стереотипы движения. В связи с этим, расслабление мышц — лишь первый этап лечения. Для предотвращения рецидивов боли обязательными являются биомеханическое восстановление слабых звеньев организма, укрепление и тренировка мышц [3].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

С точки зрения доказательной медицины, миорелаксанты эффективны при острой боли в спине по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре тридцати рандомизированных клинических исследований (РКИ) Van Tulder M.W. и соавт. привели достоверные данные эффективности миорелаксантов при неспецифической боли в спине [9]. Однако, эти препараты повышали риск нежелательных явлений (относительный риск (ОР) 1,50 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,98), в частности, со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (ОР 2,04 (95 % ДИ 1,23–3,37)) [9].

При необходимости назначения лекарственного средства из этой группы, нужно ориентироваться на индивидуальные факторы для конкретного па-

циента — длительность и тяжесть симптомов, ответ на лекарства в прошлом, потенциальные побочные явления, желаемый эффект, сопутствующие заболевания и стоимость лечения, а также пожилой возраст [9].

Существуют критерии потенциально ненадлежащего применения лекарств для пожилых людей (критерии Бирса) — это собрание рекомендаций, составленных медицинскими организациями и касающихся препаратов, которые не очень хорошо переносятся пациентами старше 65 лет. В список Бирса входит несколько представителей группы миорелаксантов из-за холинергических нежелательных явлений, седации, риска падений и переломов [10].

Но анализ эффективности и безопасности различных методов лечения боли в спине продолжался. В 2022 г. Gianola S. и соавт. опубликовали в *British Journal of Sports Medicine* систематический обзор и мета-анализ, в котором были расставлены достоверные приоритеты в выборе тактики лечения острой (до 6 недель) и подострой (от 6 до 12 недель) неспецифической боли в спине [11]. Авторами было проанализировано 46 РКИ, в которых приняли участие 8765 пациентов. Были получены следующие результаты — среди нефармакологических и фармакологических методов лечения оптимальными, по сравнению с плацебо, признаны:

- физические упражнения (стандартизованная средняя разница — standardised mean difference (SMD) — 1,40; 95 % ДИ от –2,41 до –0,40)
- тепловое обертывание (SMD –1,38; 95 % ДИ от –2,60 до –0,17)
- мануальная терапия (SMD –0,72; 95 % ДИ от –1,40 до –0,04)
- назначение НПВП (SMD –0,53; 95 % ДИ от –0,97 до –0,09)
- назначение миорелаксантов (SMD –0,24; 95 % ДИ от –0,43 до –0,04)

На основании приведенных данных авторы мета-анализа сделали вывод об эффективности и безопасности нефармакологических методов лечения неспецифической боли в спине, и о предпочтении назначения НПВП и миорелаксантов у этой категории пациентов, так как именно эти препараты демонстрируют оптимальное соотношение обезболивающей эффективности и профиля безопасности [11].

МИОРЕЛАКСАНТЫ И НПВП В МЕЖДУНАРОДНЫХ И РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Миорелаксанты и НПВП включены в Клинические рекомендации американской коллегии врачей для неинвазивного лечения острой, подострой и хронической боли в нижней части спины с грифом — строгая рекомендация со средней степенью доказательности. В этом документе также приводятся данные об отсутствии значимых различий в эффективности различных представителей из группы миорелаксантов, в частности, каризопродол vs циклобензаприн и тизанидин vs хлорзаксон [12].

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли» 2023 г.

- Нелекарственные методы: информирование пациента о доброкачественном характере заболевания, физическая, социальная и профессиональная активность, избегание постельного режима.
- Лекарственное лечение: **НПВП** (ацетаминофен не рекомендуется пациентам со скелетно-мышечной болью в нижней части спины в качестве монотерапии).
- **Миорелаксанты центрального действия.**
- Препараты, содержащие опиоиды.
- Глюкокортикостероиды.
- Комплекс высокодозных витаминов группы В.
- Антидепрессанты.

II. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли» 2023 г.

- Экстренное хирургическое лечение рекомендуется только в случае наличия абсолютных показаний (микродискэктомия).
- Нелекарственное лечение: информирование пациента о доброкачественном характере заболевания, необходимость сохранять переносимую физическую, социальную и профессиональную активность и избегать длительного постельного режима.
- Лечебная гимнастика (кинезиотерапия), мануальная терапия, психологические методы терапии, иглорефлексотерапия, массаж мышц спины.
- Лекарственная терапия: **НПВП**, противоэпилептические средства, антидепрессанты, комплекс высокодозных витаминов группы В, **миорелаксанты центрального действия**, глюкокортикостероиды.
- Иное лечение: эпидуральное введение глюкокортикостероидов, электростимуляция спинного мозга.

III. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) 2019 г.

- Комплексное (мультидисциплинарное) лечение: лечебная гимнастика, психологические методы (когнитивно-поведенческая терапия, включая терапию осознанности), мануальная терапия, образовательная программа.
- Лекарственная терапия: **НПВП, миорелаксанты**, антидепрессанты.
- Возможные методы лечения (низкий уровень доказательности): радиочастотная денервация или блокады с анестетиками и глюкокортикоидами фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения.
- Дополнительное лечение (низкий уровень доказательности): массаж мышц спины, иглорефлексотерапия, инъекции ботулинического токсина.

МИОРЕЛАКСАНТЫ — ОБЗОР КЛАССА

Миорелаксанты включают ряд структурно неродственных соединений, которые можно разделить на две основные категории: препараты для лечения спастичности (миорелаксанты центрального действия) и спазмолитические средства. Эти препараты имеют разные показания, механизмы действия и набор побочных явлений. Понимание этих различий может улучшить выбор соответствующего препарата для оптимизации лечения конкретных пациентов. Миорелаксанты центрального действия воздействуют на спинной мозг или непосредственно на скелетные мышцы, снижая гипертонус мышц

и непровольные спазмы. Спастичность определяется как повышенный мышечный тонус или скованность, ведущие к нежелательным или неконтролируемым движениям [14]. Эти препараты применяются при спастических состояниях, таких как церебральный паралич, рассеянный склероз и травмы спинного мозга.

Спазмолитические средства подразделяются на бензодиазепины, подавляющие передачу на постсинаптические ГАМК нейроны, и небензодиазепиновые препараты, действующие на ствол мозга и спинной мозг [14]. Бензодиазепины применяются в качестве седативных средств, анксиолитиков и противосудорожных препаратов; показали свою эффективность при острых болях в поясничной области [10].

В целом миорелаксанты центрального действия и спазмолитические препараты не взаимозаменяемы и не следует применять одни вместо других. Данные сравнения одного препарата с другим ограничены, поэтому выбор оптимального средства основывается на индивидуальных особенностях пациента, таких как риск побочных явлений и возможные межлекарственные взаимодействия [9].

До недавнего времени в арсенале российских врачей присутствовало четыре миорелаксанта с принципиально разными механизмами действия: баклофен, толперизон, тизанидин и циклобензаприн.

Баклофен — миорелаксант центрального действия, структурно сходный с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), которая, как известно, является важнейшим тормозным нейромедиатором ЦНС. Единственное структурное отличие баклофена от ГАМК — присутствие дополнительной группы фенилхлорида. Баклофен действует на пресинаптический участок ГАМК, ослабляя синаптическую передачу в спинном мозге. Он имеет утвержденные FDA показания при мышечных спазмах и спастичности, связанной с поражением ЦНС, главным образом, рассеянным склерозом и повреждениями спинного мозга [15]. При фармакологической эквивалентности другим миорелаксантам центрального действия, он реже вызывает угнетение ЦНС.

Толперизон — миорелаксант центрального действия, снижающий патологически повышенный тонус скелетных мышц благодаря подавлению спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. По химической структуре толперизон похож на лидокаин и обладает, подобно этому анестетику, мембраностабилизирующим действием, одновременно снижая возбудимость первичных афферентных волокон и двигательных нейронов. Толперизон дозозависимо ингибирует потенциалзависимые натриевые

каналы, уменьшая таким образом амплитуду и частоту потенциала действия (этот эффект в наибольшей степени проявляется в нейронах заднего рога спинного мозга). Кроме того, толперизон оказывает ингибирующее действие на потенциалзависимые кальциевые каналы, за счет чего может уменьшаться высвобождение медиаторов из первичных афферентных волокон. Толперизон является также слабым антагонистом альфа-адренорецепторов и обладает антимускариновым действием [16]. Показания к применению толперизона — патологически повышенный тонус скелетных мышц после инсульта у взрослых (постинсультная спастичность), а также скелетно-мышечная патология с гипермиотонией и снижением моторики, вызванная травмами спинного мозга, остеопорозом, артритом и спастичностью.

Тизанидин — спазмолитик и миорелаксант центрального действия. Тизанидин — агонист α_2 -адренергических рецепторов, одобренный FDA для лечения спастичности. Полагают, что эффект этого препарата обусловлен усилением пресинаптического торможения двигательных нейронов без прямого воздействия на волокна скелетных мышц [17].

Циклобензаприн — имеет структурное сходство с трициклическим антидепрессантом амитриптилином. Механизм действия амитриптилина известен и связан с повышением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в ЦНС за счет ингибирования обратного захвата этих медиаторов. В результате стабилизируется адренергическая и серотонинергическая передача, восстанавливается равновесие этих систем, уменьшается тревога, агитация и проявления депрессивной симптоматики. Амитриптилин оказывает и анальгезирующее действие, которое связано с изменениями концентраций моноаминов в ЦНС, особенно серотонина. Механизм действия циклобензаприна реализуется в супраспинальной области ствола мозга как агониста α^2 -адренорецепторов в нисходящих норадренергических нейронах [18]. Есть доказательства, что циклобензаприн обладает таким же антагонистическим действием на серотониновый рецептор 5HT₂, что способствует его спазмолитическим свойствам [19].

Мусликсин[®] — новая комбинация миорелаксанта и НПВП

В состав Мусликсина[®] входит миорелаксант хлорзоксазон и НПВП ибупрофен. На сегодняшний день это единственная в России комбинация молекул, эффективно работающая при фенотипе боли в спине, который сочетает воспаление и мышечный спазм.

Хлорзоксазон блокирует проведение глутамат-опосредованного нервного импульса

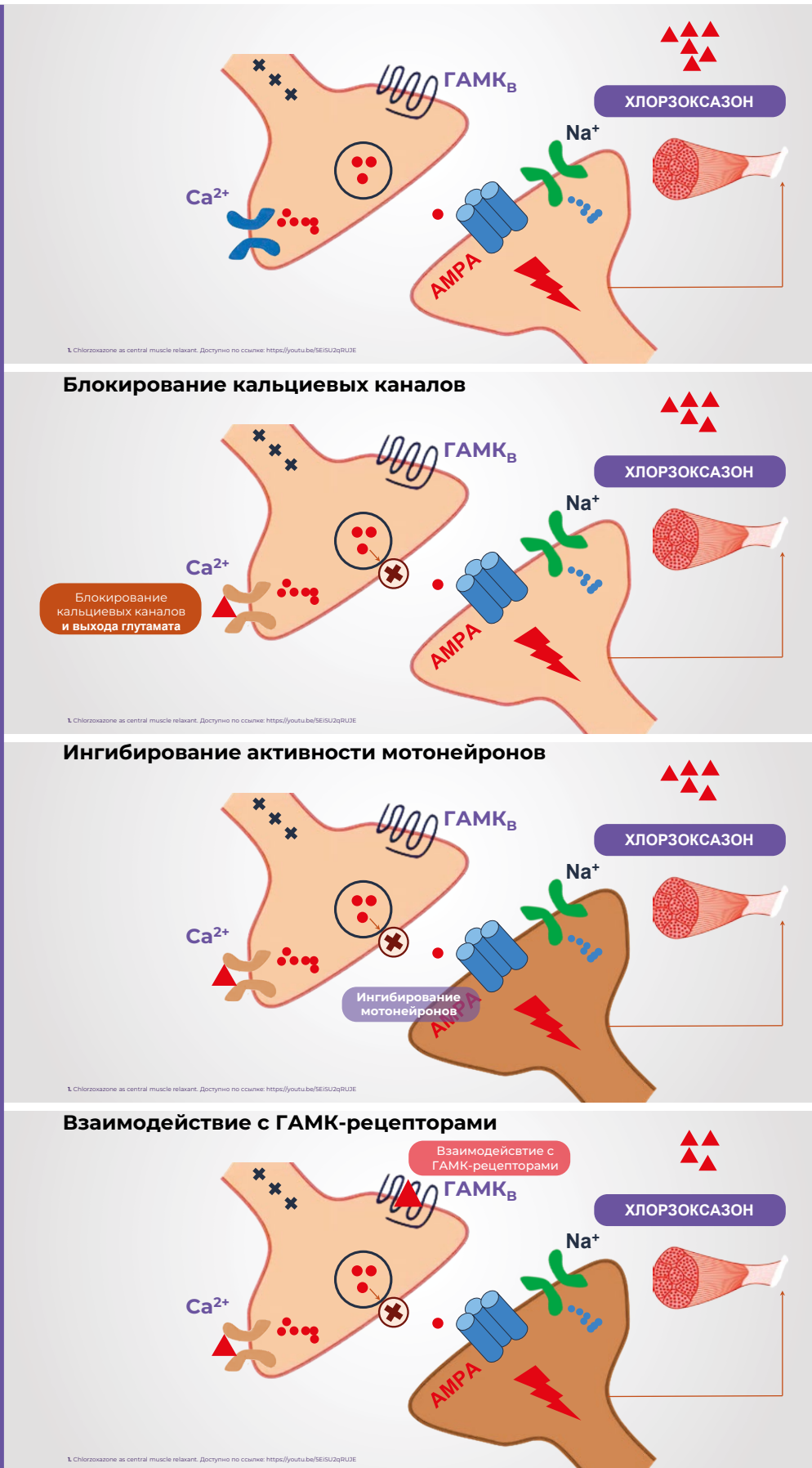


Рис. 2. Механизм действия хлорзоксазона [22]

По данным GLOBAL IQVIA, мирового лидера в аналитике здравоохранения, хлорзоксазон активно используется более чем в 30 странах мира, в частности, в США, Китае и Индии.

Хлорзоксазон — миорелаксант центрального действия, обладающий собственным умеренным анальгетическим эффектом, уменьшающим спазм с увеличением подвижности вовлеченных мышц. Препарат действует в основном на уровне спинного мозга и подкорковых зонах головного мозга, что приводит к подавлению полисинаптических рефлексов, участвующих в формировании мышечного спазма. Хлорзоксазон уменьшает выброс воспалительных лейкотриенов, фактора некроза опухоли и ингибирует выработку гистамина (рис. 2) [20–22].

АМРА (альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота) — непротеиногенная аминокислота, высокоспецифичный агонист АМРА-рецептора, при связывании с которым воспроизводит эффекты глутамата. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, важнейший тормозной нейромедиатор.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЛОРЗОКСАЗОНА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СОСТОЯНИЯХ

В проспективном РКИ Al-Ameri L.T. и соавт. оценивали обезболивающую эффективность хлорзоксазон 250 мг 2 раза в сутки vs орфенадрин 35 мг 2 раза в сутки у 3478 пациентов с шейным спондилезом на фоне традиционной терапии (НПВП, парацетамол, физио-

терапия). Хлорзоксазон продемонстрировал более выраженное обезболивание по сравнению с орфенадрином через 7 и 14 дней терапии ($p = 0,001$) и лучшую переносимость (рис. 3) [23].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Bragstad A. и Blikra G. оценивали эффективность монотерапии хлорзоксазон 500 мг 2 раза в сутки vs тизанидин 2 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у пациентов с острой болью в нижней части спины с мышечным спазмом (пациенты — мужчины, средний возраст 37 лет). В качестве конечных точек использовали тяжесть боли, мышечное напряжение и ограниченность движений по 4-балльной шкале на 0 и 7 день. Хлорзоксазон продемонстрировал достоверно более значительное улучшение состояния пациентов по всем параметрам на фоне удовлетворенности пациентов проведенным лечением (рис. 4) [24].

В исследовании Ali A.A. была показана сопоставимая эффективность трамадола и комбинации хлорзоксазон плюс парацетамол при острой нейропатической боли при отсутствии значимого влияния на печень [25].

ИБУПРОФЕН — ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ В КЛАССЕ НПВП

Ибупрофен, неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) — самый продаваемый НПВП в мире, входящий в список жизненно-важных лекарственных

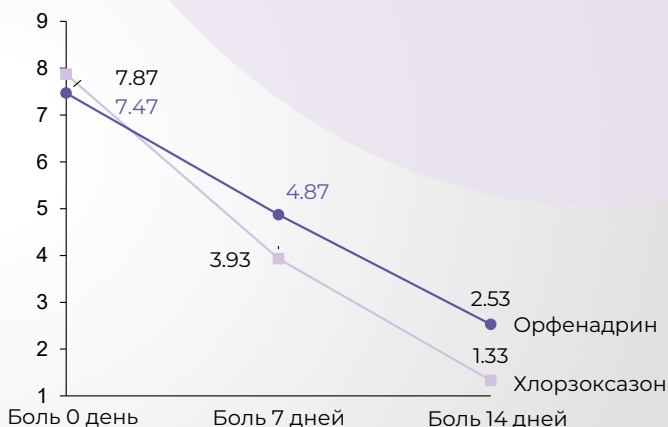
Хлорзоксазон эффективнее орфенадрин снижал боль у пациентов с шейным спондилезом как на 1-й, так и на 2-й неделе

Проспективное РКИ

Как хлорзоксазон, так и орфенадрин статистически значимо снижали выраженность боли ($p = 0.001$)

По эффективности хлорзоксазон превосходил орфенадрин

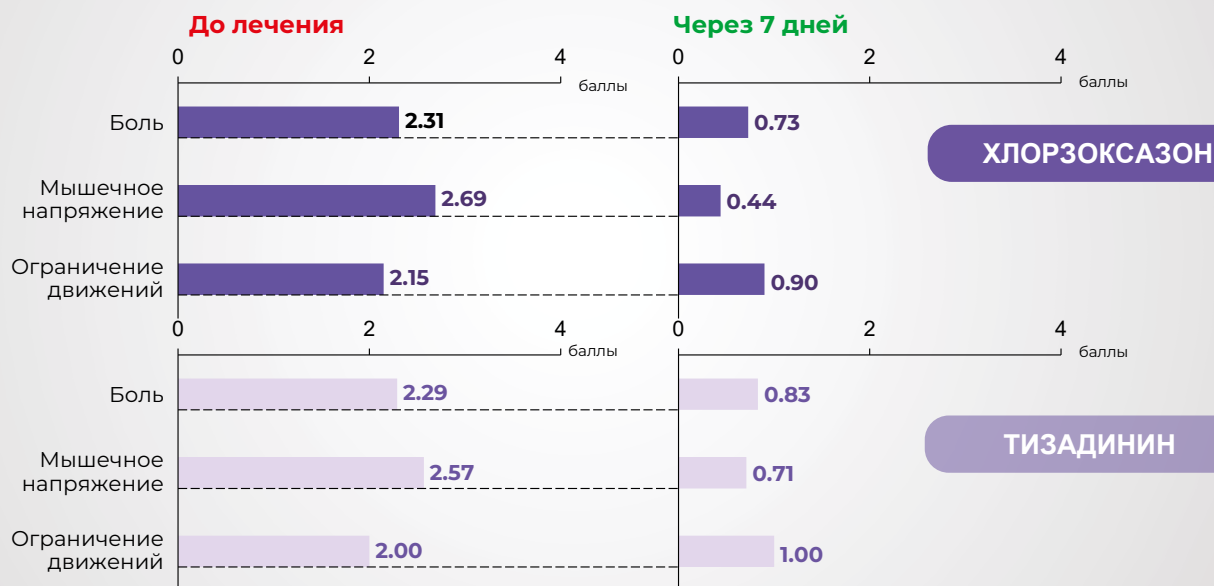
Средние показатели выраженности боли



РКИ — рандомизированное клиническое испытание, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. Al-Ameri LT, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. RMJ. 2018;43(3):488-490.

Рис. 3. Обезболивающая эффективность хлорзоксазона при шейном спондилезе [23]

Хлорзоксазон и тизадинид были эффективны в снижении выраженности симптомов в нижней части спины



1. Bragstad A, Blikra G. Evaluation of a new skeletal muscle relaxant in the treatment of low back pain (a comparison of DS 103-282 with chlorzoxazone). *Current Therapeutic Research* 1979;26(1):39-43. 2. van Tulder MW, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252.

Рис. 4. Обезболивающая эффективность хлорзоксазона при боли в спине [24]

ных средств Всемирной организации здравоохранения и МЗ РФ. Ибупрофен применяется с 1962 г. и имеет репутацию противовоспалительного и обезболивающего средства с оптимальным сочетанием терапевтической эффективности и благоприятным профилем безопасности. В качестве примера можно привести кохрановский обзор, подготовленный Derry C.J. и соавт. на основании анализа 74 РКИ, в котором приведены достоверные доказательства обезболивающего действия однократного перорального приема ибупрофена при острой послеоперационной боли у взрослых [26].

Все больше данных свидетельствует о том, что ингибирование ЦОГ как на периферических, так и на центральных участках может способствовать обезболивающему действию НПВП, причем преобладающий клинический эффект опосредуется централизованно. В исследовании Hodkinson D.J. и соавт. изучили церебральный ответ на ибупрофен в дооперационном и послеоперационном периоде, используя клиническую модель боли, включающую удаление третьего моляра и визуализацию количественного ASL — arterial spin labelling, чтобы зафиксировать изменения текущей нервной активности. Одновременно со сканированием ASL использовались визуальные аналоговые шкалы для оценки субъективного восприятия боли. В процессе исследования было обнаружено, что независимо от ан-

тиноцицептивного действия ибупрофен не влияет на регионарный церебральный кровоток в условиях отсутствия боли (до операции), однако в послеоперационном периоде наблюдается повышенная активация модулирующих цепей сверху вниз, что сопровождается уменьшением боли. Результаты исследования демонстрируют центральное анальгетическое действие ибупрофена, которое реализуется в двух различных областях мозга [27].

Особого внимания заслуживает профиль безопасности ибупрофена в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который был продемонстрирован в 52-недельном международном многоцентровом исследовании TARGET, в котором приняли участие 18325 пациентов старше 50 лет с остеоартритом. Пациенты были рандомизированы на три группы сравнения: 1 группа (9156 пациентов) — назначен лумиракоксиб (не зарегистрирован в России) в дозе 400 мг, 2 группа (4415 пациентов) — ибупрофен в максимально допустимой дозировке 2400 мг в день в три приема по 800 мг, 3 группа (4754 пациента) — напроксен в дозе 1000 мг в день (максимальная доза 1750 мг) в два приема по 500 мг. По итогам исследования число пациентов с серьезными осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ при терапии ибупрофеном в максимально допустимых дозировках в течение года составило менее 1 % [28].

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА КОМБИНАЦИИ ХЛОРЗОКСАЗОНА И ИБУПРОФЕНА

Основные фармакокинетические параметры комбинации хлорзоксазона и ибупрофена не отличаются от аналогичных параметров монопрепаратов. Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) хлорзоксазона составляет 1–2 ч и аналогично для ибупрофена. Период полувыведения 1,5–2 ч. Важным также является тот факт, что хлорзоксазон и ибупрофен не конкурируют по механизмам распределения, метаболизма и выведения. На основании этих данных можно говорить о фармакокинетически оправданном сочетании этих двух действующих веществ. Оптимальный режим дозирования — по 1 табл. до 3 раз в сутки с интервалом между приемами 4–6 ч. Курс лечения до 7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что в арсенале российских неврологов появилась уникальная комбинация миорелаксанта и НПВП, одновременно решающая тактические и стратегические задачи при лечении пациентов с неспецифической болью в спине с фенотипом мышечный спазм — воспаление. Хлорзоксазон обеспечивает эффективное снятие мышечного спазма при сохранении повседневной активности пациента, и проверенный временем ибупрофен вносит свой противовоспалительный вклад в быстрое и эффективное обезболивание. Применение комбинированного препарата и его благоприятный профиль безопасности повышает комплаенс и является профилактическим звеном в терапии, призванным прервать рецидивирование и предотвратить хронизацию болевого синдрома.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мусликсин® ЛП-№(001956)-(РГ-РУ) от 14.03.2023.
2. www.grls.rosminzdrav.ru/ / 03.10.2023.
3. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (7):113–120.
4. Nadier SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner Pain Physician 2004, 7(3), 395-399.

5. Panjabi MM, Eur. Spine J, 2006, 15(5), 668-679.
6. George SZ, Fritz JM, Silfies SP et al. Intervention for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy Published Online October 31, 2021 Volume 51 Issue 11 Pages CP61-CP660.
7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Научно-практическая ревматология. 2018, 56 (прил. 1), 1-29.
8. 2016.02. Skeletal Muscle Relaxant Class Review.pdf (utah.gov).
9. Van Tulder MW, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration // Spine 2003; 28 (17): 1978–1992.
10. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in the elderly // J Am Geriatr Soc 2012; 60 (4): 616–631.
11. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, et al. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. Br J Sports Med 2022;56:41–50.
12. Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(7):514-530.
13. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in the elderly // J Am Geriatr Soc 2012; 60 (4): 616–631.
14. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // Ann Intern Med 2007; 147 (7): 478–491.
15. Baclofen Tablet package insert. Sellersville, Pennsylvania: Teva Pharmaceuticals USA, 2010 June.
16. Tolperisone. Art.31. Assessment Report (europa.eu).
17. Zanaflex tablets (tizanidine hydrochloride) package insert. Hawthorne, New York: Acorda Therapeutics Inc.; July 2006.
18. Flexeril (cyclobenzaprine) package insert. Fort Washington, Pennsylvania: McNeil Consumer Healthcare; January 2010.
19. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. Eur J Pharmacol 1996;311(1):29–35.
20. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Mathiesen O, Dahl JB. The effect of chlorzoxazone on acute pain after spine surgery. A randomized, blinded trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Sep;60(8):1152-60.
21. Alviña K, Khodakhah K. KCa channels as therapeutic targets in episodic ataxia type-2. J Neurosci. 2010 May 26;30(21):7249-57.
22. Chlorzoxazone as central muscle relaxant. <https://youtu.be/5EiSU2qRUJE>
23. Al-Ameri LT, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. RMJ. 2018;43(3):488-490.
24. Bragstad A, Blikra G. Evaluation of a new skeletal muscle relaxant in the treatment of low back pain (a comparison of DS 103-282 with chlorzoxazone). Current Therapeutic Research 1979;26(1):39-43.
25. Ali AA. Clinical assessment of tramadol analgesic effect in comparison to combination of paracetamol and chlorzoxazone in acute neuropathic pain in Iraqi patients.
26. Derry CJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3.
27. Hodkinson DJ et al. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. Pain 2015;156(7):1301-10.
28. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:665-74.