

Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта как основа рациональной терапии болевых синдромов

М.В. Путилина[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Боли в нижней части спины встречаются в 10–25% всех случаев алгий. Во время обострения боли мышечный спазм разной степени выраженности отмечают 37–64,7% населения планеты. Проблема терапии боли далека от решения. Достижение большего или равного ее облегчения может быть достигнуто с помощью комбинированной лекарственной терапии, при которой назначают препараты, имеющие разные механизмы действия или сочетающиеся фармакокинетические свойства, благодаря чему достигается синергический эффект. Фиксированные комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксанта (хлорзоксиазон 500 мг + ибупрофен 400 мг) составляют основу рациональной терапии, обладая рядом клинико-фармакологических преимуществ.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, мышечный спазм, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксант, ибупрофен, хлорзоксиазон, синергический эффект

Для цитирования: Путилина М.В. Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта как основа рациональной терапии болевых синдромов. Терапевтический архив. 2024;96(2): . DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202583

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Fixed combination of non-steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant as the basis for rational therapy of pain syndromes

Marina V. Putilina[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The incidence of pain in the lower back ranges from 10% to 25% of all cases of algia. 37–64.7% of the world's population have muscle spasms of varying severity during an exacerbation of pain. The problem of pain therapy is far from being solved. Achieving greater or equal pain relief can be achieved through combination drug therapy, where drugs have different mechanisms of action or combine pharmacokinetic properties to produce a synergistic effect. Fixed combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and a muscle relaxant (chlorzoxazone 500 mg and ibuprofen 400 mg) are the basis of rational therapy, allowing them to achieve a number of clinical and pharmacological advantages.

Keywords: pain in the lower back, muscle spasm, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxant, ibuprofen, chlorzoxazone, synergistic effect

For citation: Putilina MV. Fixed combination of non-steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant as the basis for rational therapy of pain syndromes. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(2): . DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202583

Введение

Боли в нижней части спины встречаются в 10–25% всех случаев алгий [1, 2]. У 80% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, вызванную вирусом SARS-CoV-2, появляются ранние (сразу после острой фазы) или поздние (спустя некоторое время) боли в спине [3]. Боль может быть ноцицептивной (от повреждения ткани), невропатической (от повреждения нерва) или ноципластической (от сенсibilизированной нервной системы), однако практически при всех типах присутствует мышечно-тонический болевой синдром. Мышечной болью разной степени выраженности страдают 37–64,7% населения планеты [4]. Мышечно-тонический синдром рефлекторно возникает вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных тканей. При увеличении ее длительности напряженная мышца становится источником боли и потенцирует формирование болевого синдрома. Формируется порочный круг: боль – мышечный спазм (МС) – боль [4], который возникает не только при изолированном

поражении мышц, но и при длительной избыточной или пролонгированной нагрузке на здоровые мышцы. Мышечные ноцицепторы не отвечают на привычные стимулы, такие как слабое местное давление и сокращения в пределах физиологического диапазона, легко возбуждаются интенсивным повреждающим механическим воздействием [4]. Основная цель терапии – борьба с болью и купирование симптомов мышечного напряжения.

Соответственно, перед врачом стоит сложная задача воздействовать на все механизмы боли, включая мышечный компонент. При всей, казалось бы, простоте выполнения поставленной задачи терапия боли – одна из самых сложных проблем в современной медицине, которая, несмотря на многочисленные исследования, далека от решения. Мировой рынок терапевтических средств для лечения боли в 2021 г. составлял 72,41 млрд дол., который по прогнозам в 2022–2030 гг. превысит 105,77 млрд дол., увеличив к 2030 г. среднегодовой рост на 4,3% в течение прогнозируемого периода [5].

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та. E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

[✉]Marina V. Putilina. E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

В реальной клинической практике игнорируются основные ограничения существующих медикаментозных методов лечения: наличие коморбидных состояний, нуждающихся в коррекции, краткосрочность эффектов лечения при многообразии фенотипических различий боли (острая или хроническая/постоянная боль), локализация, возраст (молодые и пожилые люди), пол [6]. Пациенты регулярно принимают около 1–5 лекарственных средств (ЛС), часто не сочетающихся друг с другом, увеличивая риск полипрагмазии и развития побочных эффектов [7–9]. Следует помнить о том, что существует рациональная полипрагмазия, основанная на клинических доказательствах, полученных в ходе крупных фармакоэпидемиологических исследований. Однако и в приведенном случае полипрагмазию нужно тщательно контролировать на предмет безопасности из-за сохраняющегося высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – «золотой стандарт» терапии боли, включенный во все клинические рекомендации с высоким уровнем доказательности [9–11]. При значительной пользе (анальгетический, противовоспалительный эффекты) данная группа ЛС имеет ряд побочных эффектов, ограничивающих их назначение. Помимо желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений необходимо учитывать нефротоксичность, другие временные эффекты на водно-электролитный баланс, гастро- и гепатотоксичность. Соответственно, НПВП следует использовать с осторожностью, четко соблюдая режим дозирования, сроки приема и возможной профилактики побочных эффектов [12].

Отдельным вопросом является назначение миорелаксантов при различных типах боли (ноцицептивной, нейропатической, дисфункциональной) [13, 14]. Миорелаксанты являются третьим наиболее часто назначаемым препаратом при болях в пояснице [13, 14]. Миорелаксанты – гетерогенная группа различных по химической структуре и воздействию на молекулярные мишени препаратов [15–17].

Достижение большего или равного облегчения боли может быть достигнуто с помощью комбинированной лекарственной терапии, когда ЛС имеют разные механизмы действия или сочетающиеся фармакокинетические свойства, благодаря чему достигается аддитивный или синергический эффект лечения [17, 18].

Комбинация двух или более препаратов может обеспечить большее облегчение боли (или равное облегчение боли при более низких дозах каждого препарата в комбинации) по сравнению с приемом каждого препарата по отдельности [18, 19].

Зачастую для получения максимального эффекта требуются высокие дозы НПВП и миорелаксантов, что увеличивает риск возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, способствует резкому снижению/повышению артериального давления (АД), появлению выраженного седативного эффекта, спутанности сознания, головокружения, слабости и нарушения координации, ухудшению когнитивных функций [20]. В то же время правильная с позиции фармакологии комбинация имеет преимущества по сравнению с монопрепаратами, особенно у пожилых пациентов, у которых может быть недостаточный или «извращенный» ответ на отдельное ЛС, особенно при наличии артериальной гипертензии [19]. Таким образом, для преодоления данных ограничений наиболее желателен идеальный комбинированный препарат с фиксированными дозами [21]. Комбинированная лекарственная терапия с позиций доказательной медицины является наиболее рациональной стратегией.

Фиксированные комбинации в терапии боли

В последние годы в арсенале врачей имеется большое количество препаратов комбинированного действия [18]. Фиксированная комбинация ЛС способствует соблюдению режима приема, повышает эффективность и потенциально снижает фармакоэкономическую нагрузку на пациента [21, 22]. *Комбинированный препарат с фиксированной дозой* – это лекарственный препарат, который имеет два или более активных ингредиента, объединенных в одной лекарственной форме [23, 24]. В неврологической практике хорошо известны комбинации НПВП и витаминов, НПВП и парацетамола [25]. Одна из перспективных разработок – фиксированная комбинация НПВП и миорелаксанта. В 2023 г. зарегистрирована фиксированная комбинация миорелаксанта (хлорзоксазон 500 мг) и НПВП (ибупрофен 400 мг) под торговым наименованием Муслаксин® для лечения боли в нижней части спины, связанной с воспалением и МС у взрослых [21].

Ибупрофен хорошо известен как препарат для лечения болевых синдромов [26, 27]. Его эффекты обусловлены ингибирующим действием на циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые участвуют в синтезе простагландинов. Препарат обладает выраженным анальгетическим эффектом с хорошей переносимостью [26–28]. Обезболивающий эффект на 50–60% превосходит действие плацебо. Обычная доза составляет 400–800 мг 3 раза в день. Для достижения значимого обезболивающего эффекта часто необходима доза 1200–2400 мг [29, 30]. Низкие дозы ибупрофена эффективны при заболеваниях, которые обычно лечат безрецептурными препаратами, в то же время неспецифические боли в спине требуют более высокой дозы препарата [31]. Несмотря на наличие выраженного анальгетического и противовоспалительных эффектов, монотерапия ибупрофеном не решает вопрос устранения МС как одного из ведущих механизмов боли [32]. В литературе описаны варианты совместного применения ибупрофена с миорелаксантами [33, 34].

Хлорзоксазон – миорелаксант центрального механизма действия, который обладает собственным умеренным анальгетическим эффектом, уменьшает МС [35]. Препарат обладает следующими фармакологическими эффектами:

- 1) действует в основном на уровне спинного мозга и в подкорковых зонах головного мозга, что приводит к подавлению полисинаптических рефлексов, участвующих в формировании МС;
- 2) стимулирует рецепторы γ -аминомасляной кислоты, блокирует потенциал-зависимые Na^+ и Ca^{2+} каналы;
- 3) уменьшает выброс воспалительных лейкотриенов, фактор некроза опухоли;
- 4) ингибирует выработку гистамина;
- 5) снижает оборот дофамина в стриарном теле

Преимущества фиксированной комбинации ибупрофена и хлорзоксазона (Муслаксин)

Почти 30% всех ЛС действуют за счет образования ковалентной связи между ингибитором и белком-мишенью [36]. Все эффекты ЛС обеспечиваются взаимодействием со специфическими рецепторами. Для достижения терапевтического эффекта более важным является образование комплекса «лекарство – рецептор», а не само взаимодействие «лекарство – рецептор», т.к. эффект связывания ЛС со своим рецептором прямо пропорционален концентрации комбинации [36]. Благодаря ковалентной связи образуется гораздо более сильное средство связывания с мишенями, формирующееся между лигандом и мишенью, следовательно, достигается более сильное действие при сохранении фармацевтически небольшого размера моле-

кулы. Ковалентная связь является очень прочной и трудно поддается разрыву.

Компоненты Муслаксина (фиксированная комбинация) связаны между собой ковалентными связями, обеспечивающими выгодную конформацию отдельных молекул компонентов для лучшего связывания с рецепторами и, следовательно, более выраженного действия. Отличаясь друг от друга по фармакокинетическим свойствам, они обеспечивают синергический (потенцирование/суммирование) эффект. Традиционный термин «синергизм» не всегда полностью соответствует происходящим механизмам внутри комбинации, поэтому целесообразно говорить об использовании понятий «усиление» и «синергизм» как отдельных терминов для супераддитивных эффектов, причем они предоставляют дополнительную фармакодинамическую характеристику комплекса [37].

Ибупрофен и хлорзоксазон являются агонистами, обладают взаимодополняющим действием. Полные агонисты, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимально возможный эффект (суммирование). **Суммирование эффектов компонентов Муслаксина выражается в усилении анальгетического и противовоспалительного действий за счет суммирования разнонаправленных эффектов.**

Синергизм взаимодействия (суммирование) между двумя компонентами Муслаксина обусловлен усилением **противовоспалительного действия [ингибирование эффектов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), интерлейкина-1 β , нуклеарного фактора каппа-би, TLR4, RANKL, матричных металлопротеиназ, снижение синтеза провоспалительных простагландинов, торможение активности нуклеарного фактора каппа-би/фактора некроза опухоли α , снижение гомоцистеина, повышение экспрессии супероксиддисмутазы-1 и глутатионпероксидазы] и анальгетическим эффектом** (ингибирование ЦОГ-2), что, вероятно, свидетельствует о потенциальном эндотелиопротективном эффекте [38–40]. Хлорзоксазон, являясь слабым ингибитором ЦОГ-2, может уменьшать выброс воспалительных лейкотриенов, фактор некроза опухоли и скорость каспазного цикла [41]. Хлорзоксазон ингибирует приток кальция и калия в клетку, что приводит к снижению возбуждения нейрона и, следовательно, к мышечной релаксации, т.е. речь идет о собственном слабовыраженном анальгетическом эффекте [41, 42]. Липофильность хлорзоксазона позволяет усиливать центральные эффекты.

Хлорзоксазон реализует свое влияние на уровне центральной нервной системы и может стимулировать нисходящие антиноцицептивные влияния, воздействуя на серотонинергическую, дофаминергическую и эндоканнабиноидную системы. Снижая возбудимость постсинаптических α -мотонейронов, он влияет на дофаминовые рецепторы [35].

Ибупрофен и хлорзоксазон не вступают в конкурентное взаимодействие. Комбинация существенно повышает анальгетический потенциал без увеличения дозы компонентов, тем самым снижая сроки применения. Прием Муслаксина (ибупрофен 400 мг + хлорзоксазон 500 мг) 3 раза в день снижает острую боль в спине к 7-му дню терапии по сравнению с монотерапией ибупрофеном в дозе 400 мг 3 раза в день [21].

Аддитивные эффекты

Если лекарственные вещества проявляют разнонаправленное действие на одни и те же структуры и функции организма, то данную реакцию принято называть аддитивным механизмом. В комбинации Муслаксин аддитивность прослеживается в коррекции вазодилатирующих эффектов и снижении риска аллергических реакций.

Хлорзоксазон тормозит дегрануляцию тучных клеток, предотвращая высвобождение гистамина и реагирующего вещества анафилаксии (SRS-A), медиаторов аллергических реакций I типа [43]. НПВП блокируют образование ЦОГ-2, простагландинов E2 и простаглицлина, которые обладают вазодилатирующим действием [44, 45]. НПВП, блокируя данный защитный механизм, оказывают прогипертензивное действие, которое особенно проявляется у пациентов, имеющих предрасположенность к повышению АД или гипертоническую болезнь.

Хлорзоксазон способствует снижению тонуса сосудов (прямая вазодилатация), стимулирует синтез простагландинов, ингибирует приток кальция и калия в клетку, действует на центральные нейромедиаторные системы (косвенная вазодилатация). Следовательно, сочетание хлорзоксазона и ибупрофена способствует коррекции тонуса сосудов и выраженности аллергических реакций (аддитивный эффект).

Комбинация Муслаксин решает ряд клинико-фармакологических задач:

- 1) достижение сочетаемости по физико-химическим и фармакокинетическим параметрам отдельных ингредиентов;
- 2) сопоставимость и сбалансированность эффектов;
- 3) адекватность дозовых сочетаний различных ингредиентов с учетом индивидуальной чувствительности к ним и длительности курса лечения;
- 4) прогнозируемость возможных побочных эффектов и оценка степени их значимости в процессе лечения (соотношение «риск – польза»).

Заключение

Преимущества фиксированной комбинации НПВП и миорелаксанта в реальной клинической практике многочисленны, в частности к ним относятся:

- получение большего анальгетического и противовоспалительного эффектов, чем при применении любого из препаратов по отдельности;
- устранение МС;
- возможность упрощения схемы приема миорелаксантов при выраженном мышечном компоненте;
- уменьшение побочных эффектов, в том числе влияния на АД.

Следует отметить тот факт, что для включения в схему терапии Муслаксина нет необходимости в строгом выделении особых групп пациентов, в то же время повышается актуальность при недостаточном ответе на монотерапию.

Таким образом, на примере препарата Муслаксин однозначно можно говорить о рациональности использования фиксированных комбинаций в терапии боли.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that there is no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of the authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании Др. Реддис Лабораторис. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Dr. Reddy's Laboratories company. During the preparation of the manuscript the author maintained the independence of opinion.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 ЛС – лекарственное средство
 МС – мышечный спазм

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001390
- Buchanan BK, Varacallo M. Sacroiliitis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448141>. Accessed: 12.06.2023.
- Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1263-71. DOI:10.1007/s00296-021-04882-8
- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-803. DOI:10.1007/s00586-018-5673-2
- Hales SM, Martin SB, Gu Q. Prevalence of prescription painkiller use among adults: United States, 2015–2018. NCHS Data Brief. 2020;369.
- Vamvakas A, Lawn T, Veronesi M, et al. Neurotransmitter receptor densities are associated with changes in regional Cerebral blood flow during clinical ongoing pain. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(17):5235-49. DOI:10.1002/hbm.25999
- Distribution of how often adults in the U.S. used medication in the past month to help them fall or stay asleep as of 2020. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1364381/adult-fequency-used-medication-to-fall-stay-asleep-us-distribution>. Accessed: 12.06.2023.
- Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109-17 [Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):109-17 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120121109
- Meroni R, Piscitelli D, Ravasio C, et al. Evidence for managing chronic low back pain in primary care: a review of recommendations from high-quality clinical practice guidelines. *Disabil Rehabil*. 2021;43(7):1029-43. DOI:10.1080/09638288.2019.1645888
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. DOI:10.1016/j.bcp.2020.114147
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Возможности индивидуального подхода к выбору нестероидного противовоспалительного препарата для коморбидного пациента с учетом клинико-фармакологических характеристик препарата на примере класса оксикамов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):36-41 [Putilina MV, Teplova NV. Possibilities of individual choice of NSAIDs on the example of the oxicam class, taking into account clinical and pharmacological characteristics. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):36-41 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212207136
- Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245-54. DOI:10.1016/j.pmr.2020.01.005
- Peck J, Urits I, Crane J, et al. Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(4 Suppl 1):142-62.
- Fudin J, Raouf M. A Review of Skeletal Muscle Relaxants for Pain Management. *Pract Pain Manag*. 2016;16(5).
- Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;374:n1446. DOI:10.1136/bmj.n1446
- Schoonover J, Rubin SE. Should Muscle Relaxants Be Used as Adjuvants in Patients With Acute Low Back Pain? *Am Fam Physician*. 2022;105(3):221
- Mathieson S, Kasch R, Maher CG, et al. Combination drug therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(6):CD011982. DOI:10.1002/14651858.CD011982.pub2
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):17-22 [Putilina MV, Teplova NV. Drug synergism as a basis for rational neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):17-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212205117
- Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thocolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4(2):101-5. DOI:10.4103/2229-516X.136789
- Patel HD, Uppin RB, Naidu AR, et al. Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. *Pain Ther*. 2019;8(1):121-32. DOI:10.1007/s40122-019-0112-6
- EMA. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en. Accessed: 12/06/23.
- Godman B, McCabe H, Leong TD. Fixed dose drug combinations – are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):1-26. DOI:10.1080/14737167.2020.1734456
- Błaszczak B, Miziak B, Czuczwar P, et al. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(8):761-71. DOI:10.1080/17512433.2018.1500895
- Raffa RB, Tallarida RJ, Taylor RJr, Pergolizzi JV Jr. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(9):1261-70. DOI:10.1517/14656566.2012.668531
- Rainsford KD. Pharmacology and Toxicology of Ibuprofen. In: *Ibuprofen*. Ed. K.D. Rainsford. Chichester: Wiley Blackwell, 2015. DOI:10.1002/9781118743614.ch5
- Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155-166. DOI:10.5001/omj.2010.49
- Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(5):626-36. DOI:10.1111/j.2042-7158.2012.01456.x
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 1991;325(2):87-91. DOI:10.1056/NEJM199107113250203
- Irizarry E, Restivo A, Salama M, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen versus ketorolac versus diclofenac for acute, nonradicular low back pain. *Acad Emerg Med*. 2021;28(11):1228-35. DOI:10.1111/acem.14321
- Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):124-8 [Putilina MV. The role of arterial hypertension in the development of chronic cerebrovascular accident. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2014;114(9):124-8 (in Russian)].
- Janczura M, Kobus-Moryson M, Sip S, et al. Fixed-Dose Combination of NSAIDs and Spasmolytic Agents in the Treatment of Different

- Types of Pain-A Practical Review. *J Clin Med.* 2021;10(14):3118. DOI:10.3390/jcm10143118
33. Childers MK, Borenstein D, Brown RL, et al. Low-dose cyclobenzaprine versus combination therapy with ibuprofen for acute neck or back pain with muscle spasm: a randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(9):1485-93. DOI:10.1185/030079905X61938
34. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res.* 1988;16(2):83-91. DOI:10.1177/030006058801600202
35. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, et al. The effect of chlorzoxazone on acute pain after spine surgery. A randomized, blinded trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(8):1152-60. DOI:10.1111/aas.12754
36. Kumalo HM, Bhakat S, Soliman MES. Theory and applications of covalent docking in drug discovery: merits and pitfalls. *Molecules.* 2015;20(2):1984-2000. DOI:10.3390/molecules20021984
37. Wambaugh MA, Denham ST, Ayala M, et al. Synergistic and antagonistic drug interactions in the treatment of systemic fungal infections. *Elife.* 2020;9:e54160. DOI:10.7554/eLife.54160
38. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Plus Metaxalone, Tizanidine, or Baclofen for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4):512-20. DOI:10.1016/j.annemergmed.2019.02.017
39. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский Совет.* 2020;(8):54-64 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):54-64 (in Russian). DOI:10.21518/2079-701X-2020-8-54-64
40. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):122-30 [Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):122-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2017117101122-130
41. Alviña K, Khodakhah K. KCa channels as therapeutic targets in episodic ataxia type-2. *J Neurosci.* 2010;30(21):7249-57. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6341-09.2010
42. Al-Ameri LT, Issa SB, Marzook AA, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. *RMJ.* 2018;43(3):488-90.
43. Chlorzoxazone. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorzoxazone#section=Metabolism-Metabolites>. Accessed: 12.06.2023.
44. Marinina KS, Bezprozvanny IB, Egorova PA. A chlorzoxazone-folic acid combination improves cognitive affective decline in SCA2-58Q mice. *Sci Rep.* 2023;13(1):12588. DOI:10.1038/s41598-023-39331-y
45. Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология.* 2018;12(2):64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):64-72 (in Russian)]. DOI:10/14412/1996-7012-2018-2-64-72

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2023

