

Боль в спине. Концепция назначения миорелаксантов

По материалам online-мероприятия SuperPill

«Новые возможности терапии боли в спине:

фокус на миорелаксанты» (27.10.2022 г., Москва)

Спикеры:

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

Кукес Илья Владимирович — канд. мед. наук, руководитель научно-клинического отдела Международной Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов

«Клинические рекомендации есть, но они адресованы болезни, а не конкретному пациенту. Каждому пациенту нужен свой рецепт»

Данилов Андрей Борисович

Мы живем в эпоху великих научных открытий. Медицина выходит на новый уровень, и это неоспоримо. Но в этой новой реальности имеют место старые проблемы, в решении которых прогресс бессилён. И одна из таких проблем — пациенты с хронической неспецифической болью в спине, число которых растёт год от года и является ведущей причиной нетрудоспособности в мире [1, 2]. Острую боль обычно удается терапевтически купировать в течение четырех, максимум шести недель [3]. Однако значительная часть пациентов испытывает постоянную боль, сохраняющуюся длительное время после острого эпизода, что повышает расходы на здравоохранение и ограничивает повседневную активность [4]. По данным Downie A. S. и соавт. острая боль переходит в хроническую у 10–20 % пациентов [5].

За период с 2008 по 2017 г. различными коллективами авторов было разработано 15 клинических рекомендаций для этой категории пациентов, в основу которых положен стандартный подход к лечению, включающий назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов, слабых опиоидов короткими курсами, лечебную физкультуру, психотерапию и направление на допол-

нительные обследования при отсутствии улучшения в течение 4 недель. Единственное, в чем расходились мнения авторов, это противоречия в эффективности различных нелекарственных и инвазивных подходов, включенных в рекомендации [6]. В 2021 г. коллективом авторов во главе с George S. Z. была проведена масштабная работа по анализу и пересмотру всех ранее опубликованных клинических рекомендаций для пациентов с острой и хронической болью в спине [7]. Но попытка найти одно терапевтическое решение для таких пациентов не увенчалась успехом ввиду высокой гетерогенности этой группы больных. Поэтому пришло время признать необходимость использования индивидуально-ориентированной программы терапии, основанной на принципах доказательной медицины, для каждого пациента с учетом его предпочтений и клинического опыта лечащего врача.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПА БОЛИ

Одним из реальных клинических инструментов в ведении пациентов с болью в спине является мультидоменный скрининговый подход, который учиты-

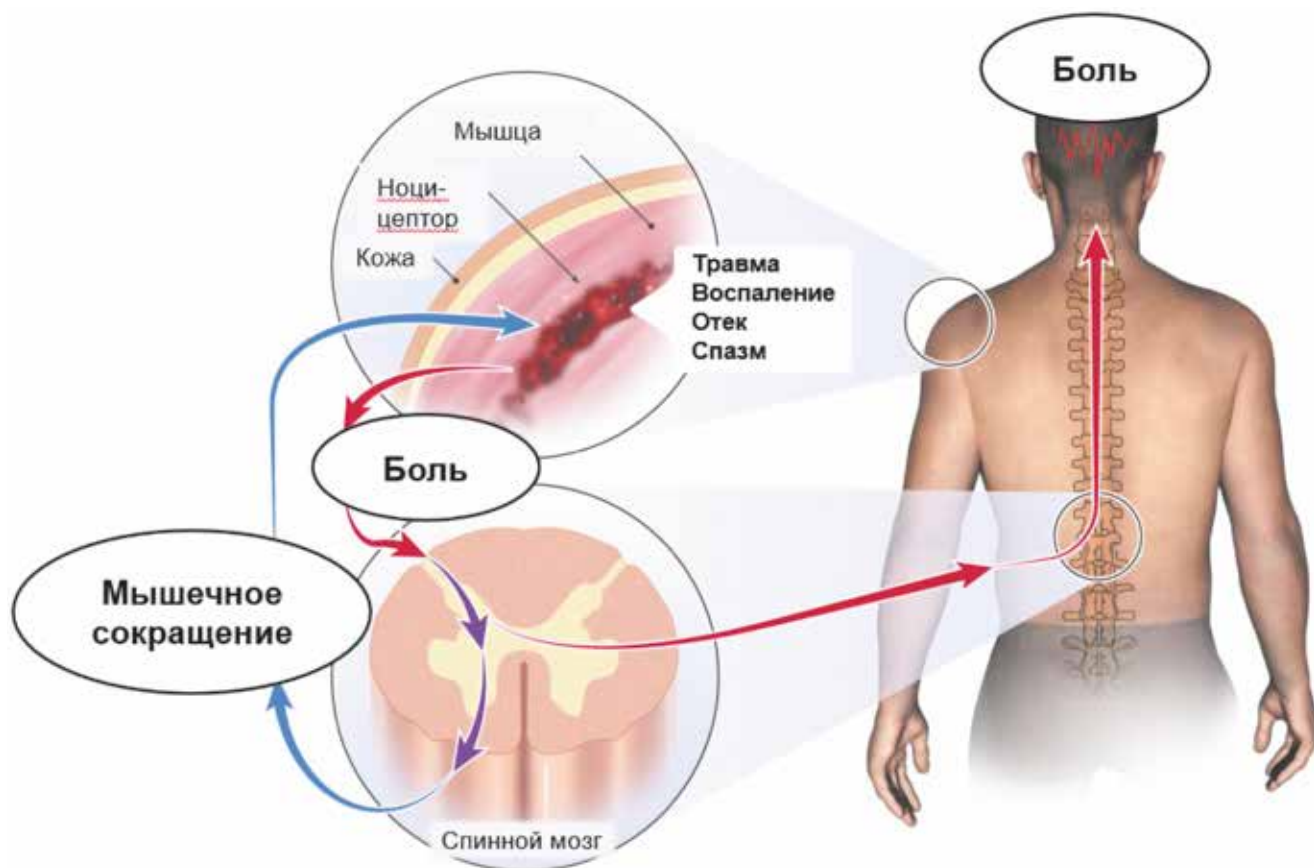


Рис. 1. Порочный круг «боль-спазм-боль» приводит к хронизации боли [9, 10].

ваит особенности патофизиологического механизма развития болевого синдрома (фенотип боли), факторы, влияющие на ее восприятие, и позволяет персонализировать лечение для каждого пациента на основе биопсихосоциального подхода [8].

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 [7, 11]. Показаны также такие нелекарственные методы воздействия как мануальная терапия, кинезиотерапия, тейпирование, массаж. При этом важно донести до пациента, 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 мышцы — лишь первый этап лечения. Для предотвращения рецидивов боли обязательными являются биомеханическое восстановление слабых звеньев организма, укрепление и тренировка мышц [8].

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 Van Tulder M.W. и соавт. привели достоверные данные эффективности миорелаксантов при неспецифической боли в спине [12]. Однако эти препараты повышали риск нежелательных явлений на 50 %, (ОР 1,50 [95 % ДИ 1,14–1,98]), в частности,

со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (ОР 2,04 [95 % ДИ 1,23–3,37]) [12].

Высококачественных исследований по сравнению эффективности миорелаксантов мало. Кроме того, не проводились испытания для сравнительной оценки миорелаксантов и препаратов терапии первой линии при терапии боли в спине, например, НПВП и парацетамола. Из этого следует, что при необходимости назначения лекарственного средства из этой группы, нужно ориентироваться на индивидуальные факторы для конкретного пациента — длительность и тяжесть симптомов, ответ на лекарства в прошлом, потенциальные побочные явления, желаемый эффект, сопутствующие заболевания и стоимость лечения [12].

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 [13].

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 [13].

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 [12].

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

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 [16]. При фармакологической эквивалентности другим миорелаксантам центрального действия, он реже вызывает угнетение ЦНС. Дозы варьируют в зависимости от показания, однако обычно лечение начинают в дозе 5 мг трижды в сутки, а в последующем дозу можно постепенно увеличивать на 5 мг один раз в три дня. Эффективный диапазон — от 40 до 80 мг, разделенные на 3 или 4 суточных приема. Пик концентрации в крови после введения наблюдается через 3–4 часа [16]. Примерно 15 % препарата метаболизируется в печени путем дезаминирования, а выводится препарат преимущественно почками (70–85 %) [16].

Информация по применению баклофена для приема внутрь содержит особое предупреждение об опасности резкой отмены, которая может вызвать спутанность сознания, галлюцинации, судороги и усугубление спастических состояний из-за синдрома отмены [16]. Перед прекращением приема баклофена рекомендуется постепенно снижать дозу в течение нескольких недель [16]. К распространенным побочным эффектам, которые могут наблюдаться на фоне приема баклофена, относятся слабость, головокружение, сонливость, вертиго и бессонница [16].

Толперизон — миорелаксант центрального действия, снижающий патологически повышенный тонус скелетных мышц благодаря подавлению спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. По хи-

мической 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, оказывает ингибирующее действие на потенциалзависимые кальциевые каналы, за счет чего может уменьшаться высвобождение медиаторов из первичных афферентных волокон. Является также слабым антагонистом альфа-адренорецепторов и обладает антимиокардиальным действием [17]. Толперизон хорошо всасывается из тонкого кишечника. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 0,5–1,5 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет около 20 % из-за значительного метаболизма при первом прохождении через печень. Толперизон интенсивно метаболизируется в печени и почках, в равной степени подвергается Р450-зависимой и Р450-независимой микросомной биотрансформации (предполагается значительное участие микросомальных редуктаз в метаболизме). Выводится через почки, почти исключительно (более 99 %) в виде метаболитов. Период полувыведения после перорального применения составляет около 2,5 ч [17]. 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. При приеме внутрь начальная доза препарата составляет 50 мг 2–3 раза/сут, дозу постепенно увеличивают до 150 мг 2–3 раза/сут. В/м — по 100 мг 2 раза/сут; в/в — 100 мг/сут однократно. Побочные эффекты на фоне приема толперизона — потеря аппетита, бессонница, нарушение сна, головная боль, головокружение, сонливость, низкое артериальное давление (АД), дискомфорт в животе, диарея, сухость во рту, расстройство желудка, тошнота, мышечная слабость, мышечная боль, боли в конечностях, слабость, недомогание, быстрая утомляемость [17].

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 [18]. Тизанидин

выпускается в форме таблеток 2 и 4 мг, а также капсул 6 мг. Важно отметить, что капсулы и таблетки биологически эквивалентны при приеме натощак, но не вместе с едой. Количество препарата, всосавшегося из капсулы при приеме не натощак, составляет примерно 80 % по сравнению с таблеткой. Рекомендованная начальная доза — 4 мг до трех раз в сутки с интервалом 6–8 часов [18]. Производитель дает эту рекомендацию, несмотря на отсутствие эффективности в исследованиях доз менее 8 мг, из-за возможного риска развития дозозависимых нежелательных явлений. Дозу можно повышать постепенно на 2–4 мг до достижения оптимального эффекта, но общая суточная доза не должна превышать 36 мг [18]. К наиболее распространенным побочным эффектам тизанидина относятся: гипотензия (в отдельных случаях выраженное снижение АД, вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания), сухость во рту, сонливость, астения и головокружение. У пациентов, принимающих тизанидин, отмечено бессимптомное повышение активности трансаминаз в печени, поэтому рекомендуется определение активности ферментов печени, если врач сочтет это необходимым. Резкая отмена может вызвать гиперadrenergический синдром, сопровождающийся рефлекторной тахикардией и гипертензией, тремором, тревожностью и гипертонусом [18].

ЦИКЛОБЕНЗАПРИН (РЕЛОПРИМ) — УСПЕШНЫЙ ДЕБЮТ В РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В апреле 2022 г. циклобензаприн стал доступен в России под торговым названием Релоприм (компания Акрихин). У российских врачей появился еще один эффективный инструмент, проверенный мировым медицинским сообществом, для помощи пациентам с болью в спине. Это событие заслуживает особого внимания, так как на протяжении последнего десятилетия не было отмечено ни одного факта появления нового препарата в фармакотерапевтическом арсенале российских неврологов. Интересен и тот факт, что циклобензаприн — самый часто назначаемый миорелаксант в США [20].

Циклобензаприн имеет структурное сходство с трициклическим антидепрессантом amitриптилином. Механизм действия amitриптилина 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. Amitриптилин оказывает и анальгезирующее дей-

ствии, 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 [19]. Есть доказательства, что циклобензаприн обладает таким же антагонистическим действием на серотониновый рецептор 5-HT₂, что способствует его спазмолитическим свойствам [20].

ПРЕИМУЩЕСТВА РЕЛОПРИМА (ЦИКЛОБЕНЗАПРИНА), ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МИОРЕЛАКСАНТАМИ

- Выступая в роли прямого конкурентного антагониста 5-HT₂ и непрямого агониста 5-HT₁ рецепторов, циклобензаприн снижает тоническую активность как гамма (γ), так и альфа (α) мотонейронов спинного мозга в моно- и полисинаптических рефлексах. **Таким образом, циклобензаприн устраняет локальный спазм скелетных мышц, возникающий, в том числе, в сочетании с болевым синдромом.**

- **Собственная анальгетическая активность циклобензаприна определяется блокадой 5-HT₂ рецепторов и ингибированием захвата норадреналина,** за счет чего активируется нисходящее ингибирующее влияние норадренергической и серотонинергической систем ствола мозга на ноцицептивные нейроны спинного мозга.

- **Сохраняет активность пациента, так как не действует непосредственно на скелетные мышцы или нервно-мышечные соединения.**

- **Циклобензаприн обеспечивает профилактику рецидивирования и хронизации болевого синдрома,** так как эффективно влияет на механизмы центральной сенситизации, предотвращая как острую, так и хроническую гипералгезию.

Препарат одобрен FDA для лечения болезненного, патологически повышенного тонуса и спазма поперечно-полосатой мускулатуры при дорсопатии, дорсалгии, цервикалгии, люмбаго, торакалгии, ишиасе с целью облегчения острой костно-мышечной боли и улучшения подвижности [22].

Циклобензаприн (Релоприм) выпускается в форме таблеток немедленного высвобождения 5 и 10 мг. Согласно текущим рекомендациям, начальная доза составляет 5 мг, или 10 мг трижды в сутки (при фибромиалгии — 10 мг перед сном). Курс лечения от одной до трех недель [22].

Наиболее распространенные побочные явления у пациентов включают головокружение, сонливость и сухость во рту.

Период полувыведения варьирует от 8 до 36 часов и сильно зависит от пациента. При назначении пре-

парата пожилым необходима осторожность в связи с относительно длительным временем полувыведения и повышенными концентрациями лекарства, способными значительно повысить риск связанных с препаратом нежелательных явлений [24]. Такой повышенный риск у пожилых пациентов обусловлен, главным образом, возрастным замедлением метаболизма в печени, которое может способствовать повышению средних концентраций в плазме в стационарном состоянии более чем в 1,7 раз по сравнению с концентрациями у более молодых людей [22, 24].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОБЕНЗАПРИНА ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

В 2001 г. Browning R. и соавт. опубликовали метаанализ, посвященный применению циклобензаприна при боли в спине [26]. Метаанализ включал 14 рандомизированных клинических исследований с участием 3315 пациентов. Эффект терапии оценивался на 14 день. Результаты этой работы продемонстрировали достоверную эффективность циклобензаприна. Пациенты из группы циклобензаприна имели почти в 5 раз больше шансов на улучшение по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Оценивались пять признаков (доменов) боли в спине — местная боль, мышечный спазм, болезненность при пальпации, амплитуда движений, повседневная активность. По всем этим признакам фиксировалось улучшение в группе циклобензаприна со средней величиной эффекта 0,5 vs плацебо (рис. 2). Одним из побочных эффектов была сонливость, которую испытывали около 50 % пациентов [26].

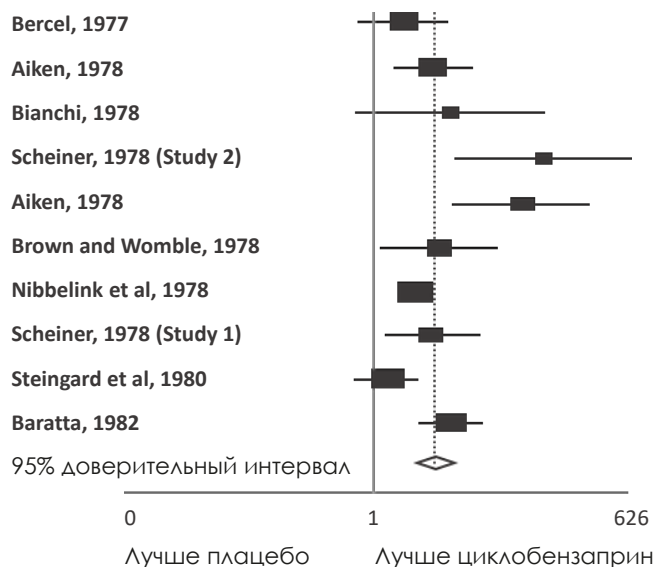


Рис. 2. Циклобензаприн vs плацебо: достоверное снижение выраженности симптомов у пациентов с болью в спине [26].

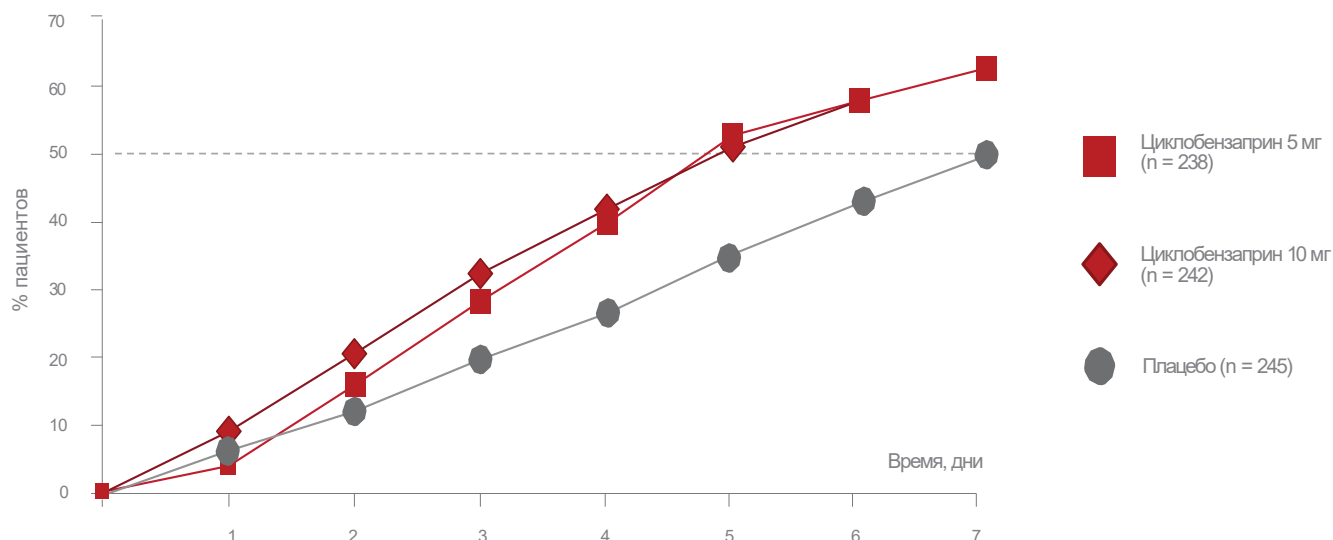


Рис. 3. Пациенты с острым мышечным спазмом, получавшие циклобензаприн, достигали «значительного облегчения» или «полного устранения боли» на 30 % быстрее, чем в группе плацебо [27].

Borenstein D. G. и соавт. проанализировали эффективность низкодозового режима применения циклобензаприна при остром спазме скелетных мышц на основании двух плацебо-контролируемых исследований [27]. Эти исследования были разработаны для оценки эффективности и переносимости циклобензаприна в дозах 2,5, 5 и 10 мг три раза в день по сравнению с плацебо у пациентов с острым мышечно-скелетным спазмом.

Взрослые пациенты (1405) с острым болезненным мышечным спазмом поясничной или шейной области были случайным образом распределены для получения лечения 2,5, 5 или 10 мг циклобензаприна три раза в день или плацебо в течение 7 дней (исследование 1: циклобензаприн 5 или 10 мг три раза в день или плацебо; исследование 2: циклобензаприн 2,5 или 5 мг три раза в день или плацебо). Первичными показателями эффективности были оцениваемые пациентами клинические общие впечатления от изменений, эффективность лекарств и облегчение начальной боли в спине. В обоих исследованиях пациенты, получавшие циклобензаприн 5 или 10 мг, имели значительно более высокие средние баллы по основным показателям эффективности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($P < 0,001$) (рис. 3).

Циклобензаприн хорошо переносился. Сонливость и сухость во рту, наиболее распространенные побочные эффекты, были легкими и зависели от дозы. Одно нежелательное явление было зарегистрировано у 54,1 %, 61,8 % и 35,4 % пациентов, получавших циклобензаприн в дозе 5 или 10 мг или плацебо, соответственно, в исследовании 1 и у 43,9 %, 55,9 % и 35,4 % пациентов, получавших циклобензаприн 2,5 или 5 мг или плацебо, соответственно, в исследовании 2. Нежелательные явления были ос-

новной причиной прекращения лечения в группах циклобензаприна 5 и 10 мг в обоих исследованиях. В исследовании 2 неэффективность терапии была основной причиной прекращения терапии в группе, получавшей циклобензаприн 2,5 мг.

На основании результатов двух исследований были сделаны следующие выводы:

- 1) циклобензаприн в дозе 2,5 мг три раза в сутки не был значительно эффективнее плацебо;
- 2) схемы циклобензаприна 5 и 10 мг были связаны со значительно более высокими средними показателями эффективности по сравнению с плацебо;
- 3) циклобензаприн в дозе 5 мг три раза в день был столь же эффективен, как и в дозе 10 мг три раза в день, и был связан с меньшей частотой седативного эффекта [27].

В заключение необходимо отметить, что в арсенале российских неврологов появился миорелаксант, одновременно решающий тактические и стратегические задачи при лечении пациентов с неспецифической болью в спине. Циклобензаприн (Релоприм, Акрихин) обеспечивает эффективное обезболивание и снятие мышечного спазма при сохранении повседневной активности пациента. Применение препарата является профилактическим звеном в терапии, призванным прервать рецидивирование и предотвратить хронизацию болевого синдрома. Свойства антидепрессанта уменьшают выраженность тревоги и катастрофизацию, значительно улучшая качество жизни пациентов. А возможность обратить такое нежелательное явление как седация в положительный снотворный эффект у пациентов с нарушением сна на фоне болевого синдрома — еще один аргумент в пользу как можно более широкого включения циклобензаприна в схемы фармакотерапии пациентов с неспецифической болью в спине.

Литература

1. Wu A., March L., Zheng X. et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med* 2020 Mar;8 (6):299.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 August 22; 86 (9995).
3. Carragee EJ. Persistent low back pain // *N Eng J Med* 2005; 352 (18): 1891–1898.
4. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the acute care setting // *J Gen Intern Med* 2001; 16 (2): 120–131.
5. Downie AS, Hancock MJ, Rzewuska M et al. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *PAIN*. 2016. Jan;157 (1):225–34.
6. Crystian B. Oliveira et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European Spine Journal* (2018) 27:2791–2803.
7. 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 CPG1-CPG60
8. 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.
9. 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.
10. Panjabi MM. *Eur. Spine J*, 2006, 15 (5), 668–679.
11. 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.
12. 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.
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. Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C. et al. Considerations for the Appropriate Use of Skeletal Muscle Relaxants for the Management Of Acute Low Back Pain. P. T. 2014 Jun;39 (6):427–35.
16. Baclofen Tablet package insert. Sellersville, Pennsylvania: Teva Pharmaceuticals USA, 2010 June.
17. Tolperisone. Art. 31. Assessment Report (europa.eu).
18. Zanaflex tablets (tizanidine hydrochloride) package insert. Hawthorne, New York: Acorda Therapeutics Inc.; July 2006.
19. Flexeril (cyclobenzaprine) package insert. Fort Washington, Pennsylvania: McNeil Consumer Healthcare; January 2010.
20. 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.
21. Fudin J, Raouf M. A Review of Skeletal Muscle Relaxants for Pain Management. *Pract Pain Manag*. 2016;16 (5).
22. Flexeril (cyclobenzaprine) package insert. Fort Washington, Pennsylvania: McNeil Consumer Healthcare; January 2010.
23. Amrix (cyclobenzaprine hydrochloride) capsule, extended release package insert. Frazer, Pennsylvania: Cephalon, Inc., December 2008.
24. Douglass MA, Levine DP. Hallucinations in an elderly patient taking recommended doses of cyclobenzaprine // *Arch Intern Med* 2000; 160 (9): 1373.
25. Zanaflex tablets (tizanidine hydrochloride) package insert. Hawthorne, New York: Acorda Therapeutics Inc.; July 2006.
26. Browning R, Jackson J L, O'Malley P G. Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1613–20.
27. Borenstein DG, Korn S. Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: Results of two placebo-controlled trials. *Clin Ther*. 2003;25 (4):1056–1073. doi: 10.1016/s0149–2918 (03) 80067-x.