

Комбинация тиакоколизозида и НПВП в лечении боли: систематический обзор и исследование в условиях реальной клинической практики

Реферативный перевод

Источник: World J Orthop 2025 August 18; 16 (8): 106769. DOI: 10.5312/wjo.v16.i8.106769

Arnab Karmakar, Akash Jaiswal, Soham Mandal, Afroz Ahmed Khan, Monjori Mitra

Тиакоколизозид, миорелаксант с противовоспалительными свойствами, применяется в клинической практике в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами для лечения мышечно-скелетной боли. Синергия компонентов обеспечивает взаимодополняющие механизмы действия, гарантируя более высокую терапевтическую эффективность при патологических состояниях, которые сопровождаются болезненным мышечным спазмом на фоне воспалительного процесса.

Мышечно-скелетная боль (МСБ) является распространенной проблемой в рутинной клинической практике. По статистике 47 % населения испытывали один или несколько эпизодов МСБ в течение жизни. [1]. Состояния спазма и боли, как правило, возникают внезапно и характеризуются различной интенсивностью и продолжительностью. Они могут длиться нескольких часов, дней или даже месяцев [2, 3]. Непроизвольное и сильное сокращение мышцы при невозможности ее расслабить возникает из-за повышенного напряжения, усталости, стресса, чрезмерных физических нагрузок или обезвоживания [2, 4]. Обычно мышечные спазмы проходят самостоятельно, но длительные периоды болезненных сокращений мышц ухудшают качество жизни и могут привести к длительной утрате трудоспособности [5, 6]. Есть теория, что цикл «спазм-боль-спазм» может стать самоподдерживающимся

и способствовать развитию хронического болевого синдрома. То есть первоначальное травмирующее событие вызывает боль и ограничение диапазона движений, что, в свою очередь, вызывает дополнительные мышечные сокращения, которые еще больше усиливают боль [7]. Эта теория подтверждается клинической практикой и обосновывает необходимость эффективного обезболивания при МСБ во избежание ее хронификации [8]. Пациентам с МСБ обычно кратковременно назначают миорелаксанты с центральным механизмом действия в сочетании с анальгетиками [9, 10]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали более высокую эффективность подобной комбинированной терапии по сравнению с монокомпонентным лечением у этой категории пациентов при благоприятном профиле безопасности этой фармакотерапевтической схемы [9, 11, 12].

Миорелаксанты представляют собой гетерогенную группу терапевтических средств, которые снижают мышечный тонус и облегчают МСБ и спастичность. Эти препараты оказывают свое фармакологическое действие посредством двух основных механизмов: (1) центральное действие на спинномозговую ось; и (2) периферическое действие на нервно-мышечное соединение и мышечные волокна [13, 14]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко назначаются благодаря их противовоспалительному и анальгетическому действию [15]. В клинических случаях, когда спастичность мышц вызывает боль, тиаколхикозид (ТХК) и другие ГАМК-эргические миорелаксанты применяются в качестве дополнительных средств для усиления обезболивания и восстановления функциональной активности [16, 17]. Миорелаксант ТХК снижает гиперактивность и скованность мышц, нарушая цикл «спазм-боль-спазм», а НПВП ингибируют ферменты циклооксигеназы, блокируя синтез простагландинов, тем самым уменьшая воспаление и боль. Комбинированная терапия способствует расслаблению мышц на фоне применения ТХК и противовоспалительному эффекту НПВП. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность именно этой комбинированной терапии по сравнению с монотерапией НПВП. Эта синергическая комбинация эффективно воздействует на оба компонента цикла «спазм-боль-спазм», обеспечивая оптимальную терапевтическую стратегию для лечения острой боли в пояснице, остеоартроза, цервикалгии и послеоперационной боли [18, 19]. Есть данные о большей эффективности кратковременного обезболивания при добавлении миорелаксанта к парацетамолу или НПВП, чем при использовании только анальгетиков [20].

Основной исследовательский вопрос для данной обзорной статьи был следующим: «Является ли внутримышечное введение комбинации ТХК и НПВП более эффективным, чем монотерапия НПВП, при лечении и купировании мышечной спастичности при различных клинических показаниях?» Цель данного обзора — систематизация данных об эффективности внутримышечного введения ТХК в сочетании с НПВП по сравнению с применением только НПВП при различных болевых состояниях и их симптоматическом лечении.

В процессе работы над обзором был проведен систематический поиск литературы с использованием электронных баз данных, включая PubMed и Google Scholar, и рассмотрены статьи, доступные до октября 2024 года. Было отобрано семь исследований с общим числом пациентов 1137, которые различались по болевым синдромам и продолжительности наблюдения. Оценивались такие состояния, как острая боль в пояснице и послеоперационная боль. Результаты показали тенденцию к улучшению клинических исходов, включая более быстрое купирование боли, выраженное функциональное улучшение и более благоприятный профиль безопасности и переносимость у пациентов, получавших комбинацию ТХК и НПВП, по сравнению с пациентами на монотерапии НПВП.

Также ретроспективные данные о пациентах с болями, вызванными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, и применяемых методах / стратегиях лечения за период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2023 г. были извлечены из электронных медицинских карт (ЭМК), полученных из различных специализированных центров по всей Индии. Всего было обработано 156713 ЭМК для анализа монотерапии НПВП и 492 ЭМК для анализа комбинированной терапии ТХК и НПВП.

Статистический анализ проводился с использованием Microsoft Excel (Microsoft Corp.). Непрерывные переменные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана (диапазон) или 95 % доверительный интервал. Используя объединенные средние значения \pm стандартное отклонение между исследованиями, были рассчитаны стандартизированные средние различия (SMD) на основе большего снижения уровня боли при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Для бинарных данных (например, процент пациентов, достигших облегчения боли) было рассчитано отношение шансов (OR). Статистическая значимость определялась как $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В проспективном рандомизированном одноцентровом наблюдательном исследовании Akhter и соавт. [21] было показано значительное снижение интенсивности боли и нарушения функций в двух группах

В обзор были включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), когортные и наблюдательные исследования, сравнивающие комбинированную терапию ТХК и НПВП в виде внутримышечных инъекций с парентеральной монотерапией НПВП у взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет), испытывающих острую или хроническую боль. В отобранных исследованиях в качестве основных результатов сообщалось об облегчении боли и улучшении функционального состояния, а в качестве вторичных — о побочных эффектах.

лечения в течение 7 дней, при этом комбинированная терапия диклофенаком (Д) и ТХК (Д + Т) показала лучшие результаты, чем монотерапия Д по всем показателям. Интенсивность боли (оцениваемая по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) значительно снизи-

лась с 7,31 до 1,35 для Д по сравнению с 7,27 до 0,94 для Д + Т ($P < 0,000$). Расстояние от кончиков пальцев до пола уменьшилось больше при применении Д + Т с 28,70 до 10,54 см ($P < 0,000$) по сравнению с 28,79 до 12,12 см при применении Д. Пациенты в группе Д

Таблица 1. Результаты отдельных исследований по сравнению комбинации тиокопхикозида и НПВП с монотерапией НПВП

Ссылка	Выборка	Показания	Терапия	Снижение боли (ВАШ)	Результат	НЯ
Akhter и соавт. [21]	288	Боль в пояснице	Д vs Д + Т	Д: 7,31–1,35; Д + Т: 7,27–0,94 (с 0-го по 7-й день)	Д + Т значительно сократило расстояние от руки до пола ($P = 0,0005$)	Сообщений не поступало
IliorouloS и соавт. [22]	134	Боль в пояснице	КПФД vs Д	КПФД: облегчение боли более чем на 30 % в 91,9 % случаев (через 3 часа) по сравнению с 57,4 % в группе Д. Т + Д: 7,20–3,16; Д: 6,52–4,45 (от исходного уровня через 3 часа после инъекции).	Значительное уменьшение расстояния от пальцев рук до пола	У двух пациентов, которым вводили препарат Д, наблюдалось легкое головокружение
Meloncellii соавт. [17]	82	Боль в пояснице и нейропатическая боль	Д + Т vs ТРАМ / ДКП	ТРАМ / ДКП: 95,5 % > снижение на 30 % по сравнению с 71,1 % в Д/Т ($P = 0,003$)	ТРАМ / ДКП значительно снизил показатель нейропатической боли по Douleur Neuropathique 4	НЯ: Д / Т: 7,9 %; ТРАМ / ДКП: 18,2 %; Серьезных НЯ зарегистрировано не было, и ни один из пациентов в обеих группах не прекратил терапию из-за НЯ
Pate и соавт. [20]	300	Боль в пояснице	Миорелаксант (Т) + НПВП vs монотерапии	В комбинированной группе максимальное снижение индекса инвалидности составило 54,66 % ± 9,85 %	Миорелаксанты очень эффективны; большинству пациентов была обеспечена защита ЖКТ	Сообщений не поступало
Desa и соавт. [23]	40	Боль в пояснице	Т + А vs А	Т + А: 77,55–9,85; А: 67,65–11,10 ($P < 0,000$)	В группе Т + А наблюдалось значительное улучшение подвижности и уменьшение ограничений функций	Сообщений не поступало
Bourazani и соавт. [24]	70	Послеоперационная боль (после мастэктомии и реконструктивной операции на груди)	НПВП + тестостерон (группа А) vs только НПВП (группа В)	Группа А: 5,14–0,71; группа В: 6,20–2,80 ($P < 0,0001$)	Группа А сообщила о более высоком уровне удовлетворенности лечением и меньшем количестве НЯ	Сообщений не поступало.

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; А — монотерапия ацеклофенаком; НЯ — нежелательные явления; Д — монотерапия диклофенаком; Д + Т — комбинированная терапия диклофенаком и тиокопхикозидом; КПФД — комбинированный препарат с фиксированной дозой; НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат; Т — монотерапия тиокопхикозидом; Т + А — тиокопхикозид плюс ацеклофенак; ТРАМ / ДКП — трамадол /декскетопрофен; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Статистическая оценка эффективности комбинированной терапии тиаколхикозидом и НПВП по сравнению с монотерапией НПВП

Результат	ТХК + НПВП (среднее значение ± стандартное отклонение)/ %	Монотерапия НПВП (среднее значение ± стандартное отклонение)/ %	Величина эффекта (SMD / OR)	95 % доверительный интервал	Значение P	Комментарий
Снижение интенсивности боли (ВАШ)	-6,20 ± 0,70	-5,10 ± 0,85	SMD: -1,33	от -1,45 до -1,22	< 0,001	Комбинация ТХК + НПВП достоверно снизила интенсивность боли по сравнению с применением только НПВП. Результаты умеренно гетерогенны
Улучшение функциональных возможностей (расстояние от руки до пола).	-18,20 ± 2,70	-15,10 ± 3,50	SMD: -1,08	от -1,24 до -0,92	< 0,001	Комбинированная терапия привела к значительно большему функциональному улучшению и снижению инвалидности. Результаты высоко гетерогенны
Время, необходимое для достижения снижения боли более чем на 30 % (%)	86,60 ± 7,20	48,30 ± 10,00	OR = 6,71	3,48–13,10	< 0,001	У пациентов вероятность достижения облегчения боли более чем на 30 % при комбинированной терапии была в 6,7 раза выше, чем при монотерапии
Время, необходимое для достижения облегчения боли более чем 50 % (%)	63,00 ± 10,50	22,80 ± 11,40	OR = 5,19	3,02–9,21	< 0,001	Комбинированная терапия значительно повысила вероятность достижения облегчения боли более чем на 50 % примерно в 5,2 раза по сравнению с монотерапией. Гетерогенность отсутствовала
Снижение послеоперационной боли (на 3-й день — числовая шкала боли)	-4,45 ± 1,30	-3,40 ± 1,40	SMD: -0,84	от -1,08 до -0,60	< 0,001	Комбинация ТХК+НПВП обеспечила лучшее снижение боли после операции по сравнению с монотерапией НПВП. Результаты высоко гетерогенны
Удовлетворенность пациентов (%) (очень удовлетворены)	69,00 ± 10,00	19,60 ± 6,50	OR = 10,14	5,48–19,50	< 0,001	Удовлетворенность обезболиванием была существенно выше в группе комбинированной терапии, что в 10 раз повышало вероятность удовлетворенности пациентов. Результаты высоко гетерогенны
Побочные эффекты (%) (легкие / умеренные)	157	12.1	OR = 1,30	0,68–2,48	0,378	Статистически значимых различий в частоте легких или умеренных НЯ между двумя группами не выявлено, что подтверждает безопасность комбинированной терапии. Результаты высоко гетерогенны

Значение P < 0,05 считалось статистически значимым.

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат; OR — отношение шансов;

SMD — стандартизированная разница средних значений; ТХК — тиаколхикозид.

+Т сообщили о значительно меньшей боли ($P = 0,003$) и более низких показателях нарушения функций ($P = 0,0005$) на 7-й день.

РКИ Lioroulos и соавт. [22] продемонстрировало превосходящую эффективность комбинированного препарата Д + Т по сравнению с применением только Д. Значительно большая доля пациентов достигла снижения боли более чем на 30 % при применении комбинированного препарата через 1 час (56,5 % vs 37,7 %, $P = 0,037$) и 3 часа (91,9 % vs 57,4 %, $P < 0,01$). Комбинированный препарат также показал более быстрое и выраженное уменьшение расстояния от кончиков пальцев до пола после его применения. Побочные эффекты были минимальными, комбинация хорошо переносилась, профиль безопасности терапии был благоприятным.

Ретроспективное, двойное, нерандомизированное, одноцентровое наблюдательное исследование Meloncelli и соавт. [17] показало, что Д / Т и трамадол / декскетопрофен (ТРАМ / ДКП) снижали интенсивность боли, но на 7-й день 95,5 % пациентов, получавших ТРАМ / ДКП, достигли снижения боли более чем на 30 % по сравнению с 71,1 % пациентов, получавших Д + Т ($P = 0,003$). То есть комбинация Д + Т была более эффективной в долгосрочной перспективе, а ТРАМ / ДКП более выражено снизил показатели нейропатической боли (шкала Douleur Neuropathique 4). Оба метода лечения хорошо переносились.

В исследовании Desai и соавт. [23] были получены следующие результаты — комбинация ТХК плюс ацеклофенак (Т + А) была более эффективной, чем монотерапия ацеклофенаком (А), в снижении боли в покое (оценки по ВАШ: 77,55–9,85 для Т + А vs 67,65–11,10 для А, $P < 0,001$). Боль при движении и показатели ограничения движений также были значительно ниже в группе Т + А ($P < 0,001$). Показатели теста подъема прямой ноги были лучше в группе Т + А ($P = 0,004$ vs $P = 0,015$).

РКИ, проведенное Bourazani и соавт. [24], показало, что пациенты, получавшие ТХК-НПВП (группа А), испытывали значительно меньшую послеоперационную боль, чем группа В (только НПВП). По шкале нейропатической боли интенсивность болевых ощущений снизилась с 5,14 на 0-й день до 0,71 на 3-й день в группе А по сравнению с 6,2–2,8 в группе В ($P = 0,017$). Удовлетворенность лечением была выше в группе А (88,5 % «очень удовлетворены») по сравнению с группой В (17,1 %), а побочные эффекты были значительно меньше в группе ТХК.

Результаты исследований и статистически обработанные данные обезболивающей эффективности комбинации ТХК и НПВП по сравнению с монотерапией НПВП приведены в табл. 1 и табл. 2.

БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности комбинированной терапии ТХК и НПВП. Лечение переносилось хорошо, серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было. Наблюдались относительно редкие побочные эффекты, такие как легкая тошнота, головокружение, сухость во рту, диспепсия и боль в месте инъекции. Важным является тот факт, что комбинированное лечение ТХК + НПВП по сравнению с монотерапией НПВП не вызывало увеличение выраженности и частоты побочных эффектов.

АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ТХК В СОЧЕТАНИИ С НПВП И МОНОТЕРАПИЯ НПВП

В проанализированных ЭМК пациентов присутствовало практически равное число мужчин и женщин, что является свидетельством того, что болевой синдром различной этиологии не имеет гендерных предпочтений. При анализе врачебных назначений выяснилось, что комбинацию ТХК-НПВП используют в терапии преимущественно ортопеды — на их долю приходится 70 % рецептов. За ними следуют врачи общей практики, которые назначают сочетание ТХК-НПВП в 15 % случаев. В отличие от ортопедов, врачи общей практики отдают предпочтение монотерапии НПВП и рекомендуют их в 63 % случаев.

Процентное соотношение пациентов, получавших монотерапию и комбинированное лечение, приведено на рисунке 1. Монотерапия инъекционным миорелаксантом ТХК была назначена 35,98 % больных. Сочетание ТХК и Д инъекционно получали 19,31 % пациентов. Д в/м оказался наиболее назначаемым НПВП — его назначения зафиксированы у 82,65 % больных, тогда как кеторолак, трамадол и эторикоксиб были выписаны только лишь 8,74 %, 5,08 % и 0,20 % пациентов соответственно.

В рамках исследования на основе данных реальной клинической практики были проанализированы различные типы боли, зарегистрированные в медицинских картах пациентов, получавших комбинированное лечение и монотерапию.

Среди пациентов, получавших комбинированное лечение комбинацией ТХК и НПВП, боль неуточненной этиологии преобладала над всеми категориями болевых синдромов, и ее доля составила 48,90 %. Второе место заняла боль в пояснице — 25,88 %, далее следовала боль в суставах — 17,02 %. МСБ (5,34 %) и переломы (4,78 %) также внесли существенный вклад в статистику. Другие типы боли, такие как боль в желудке (3,23 %), почечная боль (0,70 %), нейропатическая боль (3,23 %) и гинекологическая боль

**Комбинация тиоколхиозида и НПВП в лечении боли:
систематический обзор и исследование в условиях реальной клинической практики**

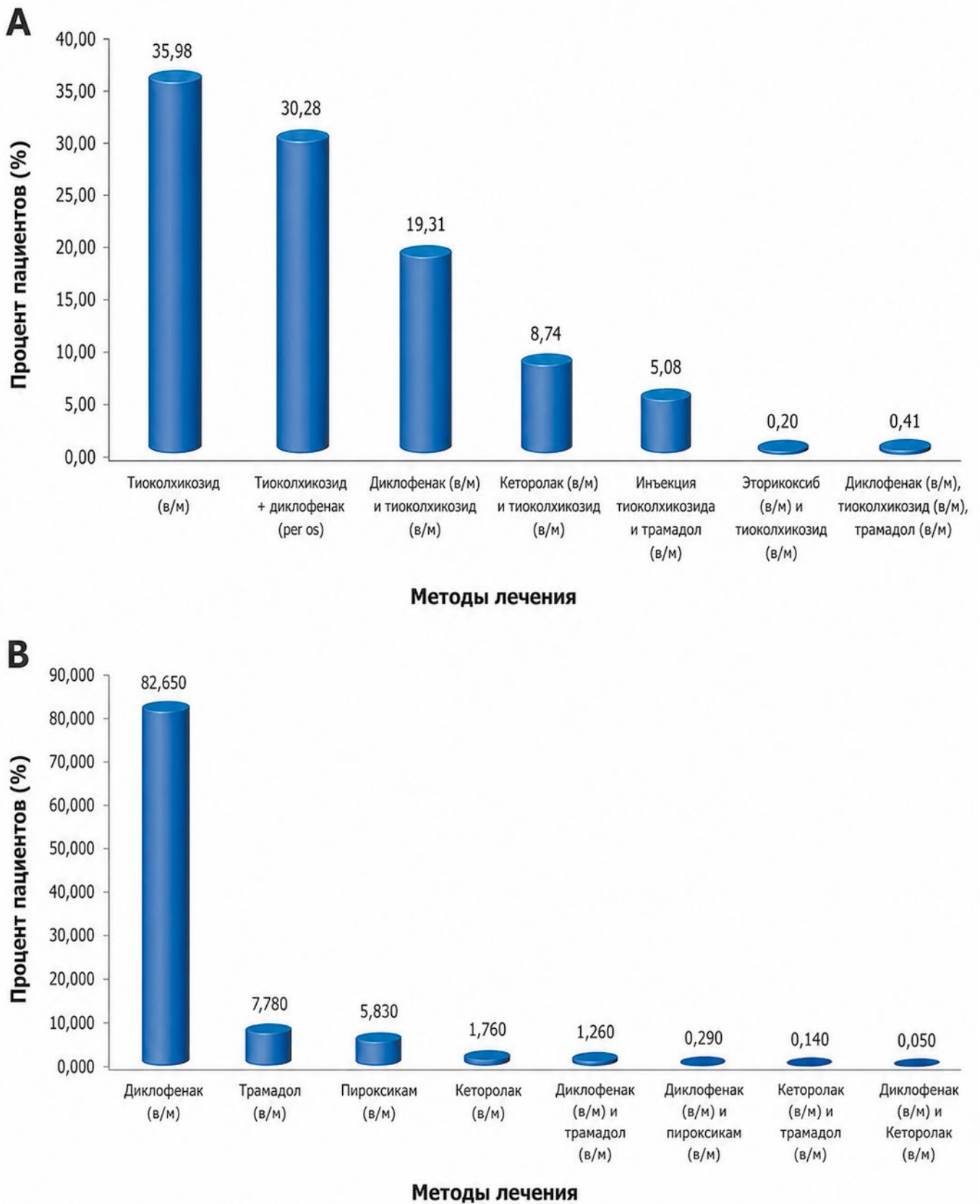


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов, получавших монотерапию и комбинированное лечение, на основе данных реальной клинической практики*

* А: Комбинированная терапия тиоколхиозидом + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); В: Монотерапия НПВП для купирования боли в рамках поперечного исследования на основе данных реальной клинической практики.

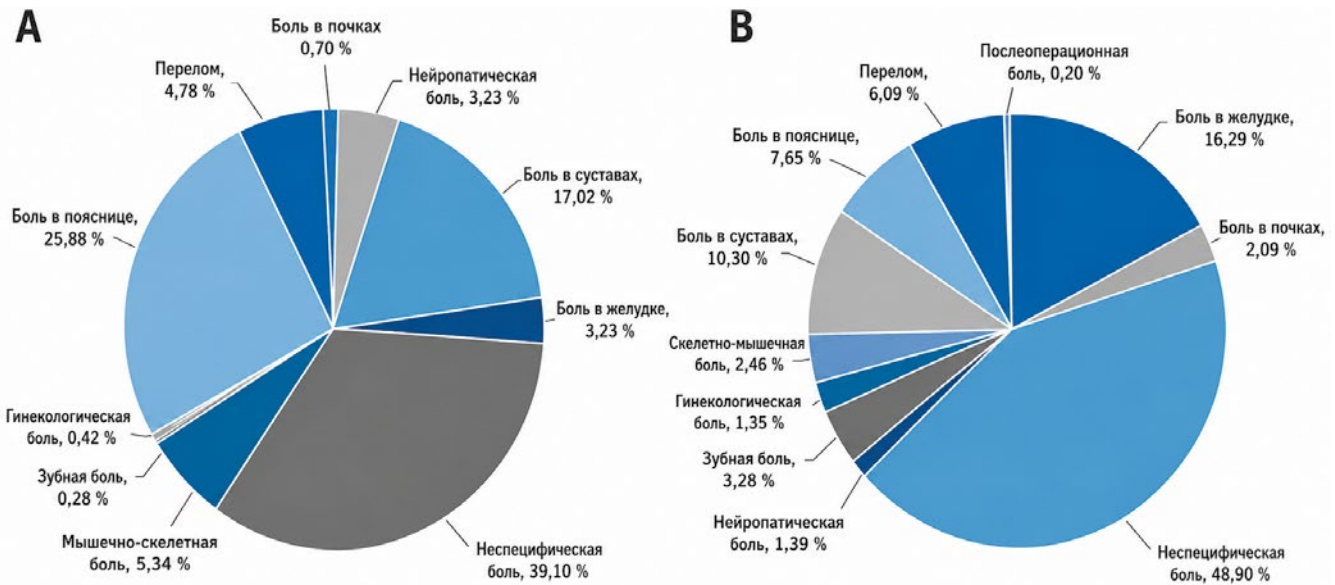


Рис. 2. Распределение симптомов и сопутствующих заболеваний у пациентов*

* А: Лечение комбинацией тиоколхикозида и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

В: Лечение только монотерапией НПВП в рамках поперечного исследования на основе данных реальной клинической практики.

(0,42 %), занимали меньшие доли, что отражает их меньшую распространенность. Зубная боль была наименее представлена и составила всего 0,28 % (рис. 2А).

Среди пациентов, получавших монотерапию НПВП, была несколько иная картина распределения болевых синдромов. Первенство, как и в группе комбинированного лечения, также принадлежит боли неуточненной этиологии с распространенностью 48,90 % — это практически каждый второй пациент на приеме. Второе место несколько неожиданно заняла боль в желудке с показателем 16,29 %, но это лишь подчеркивает масштаб проблемы у пациентов с гастропатологией. Третье место надежно заняла боль в суставах с показателем 10,30 %, а четвертое — боль в пояснице с показателем 7,65 %, что еще раз подчеркивает роль патологии опорно-двигательного аппарата как важного фактора, ухудшающего качество жизни. Боль, связанная с переломами, составила 6,09 %, а СМБ в этой группе — всего 2,46 %. Зубная боль встречалась немного чаще и составила 3,28 %. Боль в почках (2,09 %), нейропатическая боль (1,39 %) и гинекологическая боль (1,35 %) встречались довольно редко, а минимальный показатель был определен у послеоперационной боли и составил всего 0,20 % (рис. 2В).

ТХК обладает рядом преимуществ перед миорелаксантами, в частности, баклофеном и тизанидином [25]. Он действует как аллостерический модулятор рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, позволяя целенаправленно снижать мышечный тонус без седативного эффекта и гепатотоксичности в тера-

певтических дозах, что делает его предпочтительным для пациентов, которые особенно заинтересованы в отсутствии снотворного действия [26]. Баклофен и тизанидин могут вызывать седацию, головокружение, когнитивные нарушения, нарушения функции почек и печени, а также сопряжены с риском зависимости (баклофен) и гипотонии (тизанидин) [27]. ТХК в сочетании с НПВП обеспечивает терапевтическую эффективность и обычно хорошо переносится [9]. Это является преимуществом для различных категорий пациентов, в том числе старшего возраста, в рутинных и сложных клинических ситуациях при рекомендованном курсе лечения 5–7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный систематический обзор демонстрирует высокую терапевтическую эффективность комбинированного применения миорелаксанта ТХК и НПВП для купирования боли различной этиологии, что подтверждается результатами приведенных исследований и данными реальной клинической практики. Комбинированная терапия обеспечивает более эффективное обезболивание, улучшает функциональные результаты и повышает удовлетворенность пациентов по сравнению с монотерапией НПВП, без значительного увеличения числа побочных эффектов. Эти результаты подтверждают целесообразность более широкого применения комбинированного применения ТХК и НПВП в клинической практике для оптимизации результатов лечения и восстановления пациентов с различной патологией, которая сопровождается болевым синдромом.



Литература

1. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther.* 2021;10:181-209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2.
2. Jun Q, Jie K. Exercise Associated Muscle Cramps-A Current Perspective. *Arch Sports Med.* 2017;1
3. Schwellnus MP. Cause of exercise associated muscle cramps (EAMC) — altered neuromuscular control, dehydration or electrolyte depletion? *Br J Sports Med.* 2009;43:401-408. doi: 10.1136/bjism.2008.050401.
4. Maughan RJ, Shirreffs SM. Muscle Cramping During Exercise: Causes, Solutions, and Questions Remaining. *Sports Med.* 2019;49:115-124. doi: 10.1007/s40279-019-01162-1.
5. Dijkstra JN, Boon E, Kruijt N, Brusse E, Ramdas S, Jungbluth H, van Engelen BGM, Walters J, Voermans NC. Muscle cramps and contractures: causes and treatment. *Pract Neurol.* 2023;23:23-34. doi: 10.1136/pn-2022-003574.
6. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018;391:2356-2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
7. Iliopoulos ID, Lianou I, Kaspiris A, Ntourantonis D, Arachoviti C, Zafeiris CP, Lambrou GI, Chronopoulos E. Impact of COVID-19 Pandemic on Fragility Fractures of the Hip: An Interrupted Time-Series Analysis of the Lockdown Periods in Western Greece and Review of the Literature. *Geriatrics (Basel)* 2023;8:72. doi: 10.3390/geriatrics8040072.
8. Phillips CJ. Health Economic and Quality of Life Considerations in the Management of Pain. *Drugs.* 2003;63:43-46.
9. Priyanka S, Manju J, Girish K. A Comparative Study of Efficacy and Tolerability of Fixed-Dose Combination of Etoricoxib and Thiocolchicoside versus Thiocolchicoside alone in Patients with Painful Muscle Spasms. *Biomed Pharmacol J.* 2022;15:353-361.
10. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003: CD004252. doi: 10.1002/14651858. CD004252.
11. Balanaser M, Carley M, Baron R, Finnerup NB, Moore RA, Rowbotham MC, Chaparro LE, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2023;164:230-251. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002688.
12. Serrano Afonso A, Carnaval T, Videla Cés S. Combination Therapy for Neuropathic Pain: A Review of Recent Evidence. *J Clin Med.* 2021;10:3533. doi: 10.3390/jcm10163533.
13. 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. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002.
14. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician.* 2008;78:365-370.
15. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4: CD007400. doi: 10.1002/14651858. CD007400.pub3.
16. Karmakar A, Arora S, Singal R, Mitra S, Gitika, Saha M, Mitra M. The Efficacy and Safety of a Combination of Thiocolchicoside and Etoricoxib in Low Back Pain (ESCoTEL): A Randomized Active-Controlled Trial. *Cureus.* 2023;15: e47621. doi: 10.7759/cureus.47621.
17. Meloncelli S, Divizia M, Germani G. Efficacy and tolerability of orally administered tramadol/dexketoprofen fixed-dose combination compared to diclofenac/thiocolchicoside in acute low back pain: experience from an Italian, single-centre, observational study. *Curr Med Res Opin.* 2020;36:1687-1693. doi: 10.1080/03007995.2020.1814228.
18. Hanna M, Perrot S, Varrassi G. Critical Appraisal of Current Acute LBP Management and the Role of a Multimodal Analgesia: A Narrative Review. *Pain Ther.* 2023;12:377-398. doi: 10.1007/s40122-023-00479-0.
19. Varrassi G, Fusco M, Skaper SD, Battelli D, Zis P, Coaccioli S, Pace MC, Paladini A. A Pharmacological Rationale to Reduce the Incidence of Opioid Induced Tolerance and Hyperalgesia: A Review. *Pain Ther.* 2018;7:59-75. doi: 10.1007/s40122-018-0094-9.
20. Patel HD, Uppin RB, Naidu AR, Rao YR, Khandarkar S, Garg A. Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. *Pain Ther.* 2019;8:121-132. doi: 10.1007/s40122-019-0112-6.
21. Akhter N, Siddiq M. Comparative efficacy of diclofenac sodium alone and in combination with thiocolchicoside in patients with low back pain. *Med Forum Monthly.* 2017;28:93-96.
22. Iliopoulos K, Koufaki P, Tsilikas S, Avramidis K, Tsagkalis A, Mavragani C, Zintzaras E. A randomized controlled trial evaluating the short-term efficacy of a single-administration intramuscular injection with the fixed combination of thiocolchicoside-diclofenac versus diclofenac monotherapy in patients with acute moderate-to-severe low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24:476. doi: 10.1186/s12891-023-06599-0.
23. Desai A, Sachdeva P, Arora BD. A comparative study of combined use of aceclofenac along with thiocolchicoside and aceclofenac alone in patients diagnosed of low back pain. *Int J Pharm Sci.* 2011;2:141-150.
24. Bourazani M, Papageorgiou E, Zarkadas G, Petrakopoulou T, Kaba E, Fasoi G, Kelesi M. The Role of Muscle Relaxants — Spasmolytic (Thiocolchicoside) in Postoperative Pain Management after Mastectomy and Breast Reconstruction. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20:743-749. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.743.
25. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract.* 2005;59:764-770. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00454.x.
26. Carta M, Murru L, Botta P, Talani G, Sechi G, De Riu P, Sanna E, Biggio G. The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system. *Neuropharmacology.* 2006;51:805-815. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.05.023.
27. Killam-Worrall L, Brand R, Castro JR, Patel DS, Huynh K, Lindley B, Torres BP. Baclofen and Tizanidine Adverse Effects Observed Among Community-Dwelling Adults Above the Age of 50 Years: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2024;58:523-532. doi: 10.1177/10600280231193080.