

Rola wybranych miorelaksantów w leczeniu zespołów bólowych kręgosłupa

The role of selected muscle relaxants in the treatment of back pain syndromes



dr n. med. Robert Kuthan¹, lek. med. Gabriel Zaremba-Wróblewski

¹Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Medyczny. Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Robert Kuthan – ORCID: 0000-0002-9680-1632

Nr art. GP.202302.01 © P

■ **Słowa kluczowe:** ból kręgosłupa, tizanidyna, tolperyzon, leki spazmolityczne, miorelaksanty.

■ **Streszczenie:** Zespoły bólowe pleców i kręgosłupa są częstymi schorzeniami, które dotyczą pacjentów w różnych grupach wiekowych. Właściwe rozpoznanie przyczyny bólu i odpowiednia terapia z użyciem leków przeciwbólowych i spazmolitycznych jest kluczem do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. W artykule przedstawiono wybrane leki stosowane w leczeniu bólów kręgosłupa.

■ **Keywords:** back pain, tizanidine, tolperyzone, spasmolytics drugs, myorelaxants.

■ **Abstract:** Pain syndromes of the back and spine are common diseases that affects patients in various age groups. Proper diagnosis of the cause of pain and appropriate therapy with the use of analgesics and muscle relaxants is key to achieving therapeutic success. The article presents selected drugs used in the treatment of back pain.

Wprowadzenie

Dolegliwości o charakterze bólu kręgosłupa są bardzo częstą przyczyną wizyt pacjentów u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz specjalistów. Zespoły bólowe kręgosłupa mogą mieć zróżnicowaną etiologię oraz lokalizację. Do najczęściej występującej dolegliwości zalicza się ból krzyża, będący niezwykle częstym problemem, którego większość ludzi doświadcza w pewnym momencie swojego życia. Na wystąpienie i przebieg bólu krzyża wpływa wiele czynników środowiskowych i osobistych [1].

Epidemiologia

Ból dolnej części pleców stanowi powszechny problem na świecie. Z badań zrealizowanych w projekcie Globalnego Obciążenia Chorobami

(*Global Burden of Disease*) wypracowano definicję bólu dolnej części pleców: „ból zlokalizowany w tylnej części ciała, w obszarze od dolnej krawędzi dwunastych żeber do dolnej granicy fałdów pośladkowych, z lub bez uwzględnienia bólu promieniującego do jednej lub obu kończyn dolnych; czas trwania bólu to przynajmniej jeden dzień” [2].

Ból dolnej części pleców jest dolegliwością występującą powszechnie na świecie. Chorobowość punktową dla bólu dolnej części pleców (LBP) w 2017 r. oszacowano na ok. 7,5% światowej populacji, co stanowi w przybliżeniu 557 mln ludzi [3]. Od roku 1990 LBP jest też wiodącą przyczyną lat przeżytych z niepełnosprawnością (*Years Lived with Disability, YLDs*) [4] i pozostaje ważnym problemem zdrowia publicznego na

świecie. Pomimo że występowanie LBP wzrasta wraz z wiekiem, to największą liczbę pacjentów z niepełnosprawnością wynikającą z LBP odnotowano w roku 2019, w skali globalnej, w grupie wiekowej 50–54 lat. Przyczyna LBP w bardzo wielu przypadkach (85–95%) nie jest związana z uchwytną przyczyną anatomopatologiczną. Wśród możliwych do zdiagnozowania przyczyn LBP znajdują się: osteoporotyczne złamania kręgosłupa (do 4,5%), spondyloartropatie zapalne (do 5%), zmiany złośliwe (do 0,7%) oraz przyczyny infekcyjne (do 0,01%) [5].

LBP może przyczynić się do niepełnosprawności lub czasowego ograniczenia aktywności zawodowej. Szacuje się, że mniej niż 1 na 3 osoby żyjące z przewlekłym LBP doświadczą jednocześnie znacznych ograniczeń w aktywności zawodowej i społecznej, a także w samodzielnej opiece przez 6 miesięcy lub dłuższy okres (LBP o dużym znaczeniu) [6–8].

Występowanie LBP oraz innych schorzeń bólowych kręgosłupa ma dla pacjenta swoje konsekwencje nie tylko fizjologiczne, ale i psychiczne (obniżenie nastroju), a także ekonomiczne (ograniczenie możliwości aktywności zawodowej, absencja chorobowa, koszt leków). Schorzenia te to również obciążenie systemu ochrony zdrowia i budżetu państwa (np. renty inwalidzkie, koszty opieki zdrowotnej).

Czynniki predysponujące do występowania LBP oraz innych schorzeń bólowych kręgosłupa obejmują m.in. czynniki biologiczne (wiek, stan zdrowia), psychologiczne/behawioralne (stres, brak aktywności fizycznej), socjalne oraz społeczne (warunki lokalowe, aktywność zawodowa, np. praca fizyczna).

Zespoły bólowe kręgosłupa występują głównie u osób dorosłych, niemniej jednak stwierdza się je także u dzieci i młodzieży.

■ Ból kręgosłupa w różnych grupach wiekowych

Ból kręgosłupa stanowi duże obciążenie zarówno dla poszczególnych pacjentów, jak i dla ca-

łego społeczeństwa. W wielu przypadkach ból kręgosłupa rozwija się już w dzieciństwie. Ból pleców doświadczany w dzieciństwie przechodzi w dorosłość, kiedy staje się największym źródłem lat przeżytych z niepełnosprawnością [9,10].

U dzieci ból kręgosłupa może mieć etiologię patologiczną (schorzenia nowotworowe, infekcyjne) lub wynikać z innych przyczyn, zwykle związanych ze stylem życia, aktywnością fizyczną. Literatura dostarcza [11] dowodów wskazujących, że ból kręgosłupa jest częstym i zwykle łagodnym schorzeniem u dzieci, nawet jeśli jest uporczywy. Istotną kwestią są zarówno charakter objawów, przyczyny, jak i kierunki rozwoju różnych rodzajów bólu kręgosłupa. Hébert i wsp. [12], na przestrzeni 5,5 roku zbadali m.in. częstość występowania bólu kręgosłupa u 1556 dzieci w wieku od 6 do 17 lat oraz jego przebieg na przestrzeni lat – ustąpienie lub nasilenie bólu. 63% procent dzieci zgłosiło jeden lub więcej przypadków bólu kręgosłupa. Autorzy badania stwierdzili, że od dzieciństwa do okresu dojrzewania ból kręgosłupa był powszechny i miał niejednorodny przebieg. U 49,8% badanych dzieci nie stwierdzono narastania dolegliwości bólowych, rzadkie występowanie bólu stwierdzono u 27,9%, a u 14,5% badanych w okresie obserwacji ból występował rzadko, lecz wykazywał zwiększone nasilenie. Dolegliwości o charakterze umiarkowanym, ale narastającym występowały w 6,5% pacjentów, a u 1,3% uczestników badania stwierdzono ustępowanie bólu po jego wczesnym wystąpieniu. W większości przypadków dolegliwości były opisane jako niespecyficzne i nie były związane z uchwytnymi patologiami (np. napięcie mięśni, złamania). Tym samym w tej grupie pacjentów możliwe jest, podobnie jak w populacji pacjentów dorosłych, zachęcanie do aktywności, modyfikacji trybu życia i uniknięcie ewolucji bólu w schorzenie przewlekłe wymagające farmakoterapii.

U pacjentów dorosłych szczegółowo przeprowadzony wywiad oraz badanie fizykalne są

kluczowe dla zidentyfikowania przyczyny bólu pleców. Niespecyficzny ból pleców w podstawowej opiece zdrowotnej jest najczęstszą przyczyną i może być zgłaszany nawet przez ok. 85% pacjentów. Pomimo tak wysokiej częstości występowania bólów kręgosłupa, dotychczas nie został opracowany jeden standard opieki zdrowotnej. Wynika to z mnogości rozpoznań i przyczyn dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów.

W leczeniu stosowane są różne metody obejmujące terapię farmakologiczną, fizjoterapeutyczną oraz chirurgiczną. Zastosowanie farmakoterapii jest w większości przypadków optymalnym wyborem, przynoszącym pacjentom szybko odczuwalną poprawę jakości życia. Ponadto farmakoterapia z zastosowaniem miorelaksantów, np. tyzanidyny, jest skuteczna w przypadku pacjentów, u których działania fizjoterapeutyczne nie przynoszą dalszej poprawy stanu zdrowia i zmniejszenia odczuwania bólu.

■ Leczenie stosowane w terapii bólów kręgosłupa

Postępowanie w LBP i w innych schorzenia bólowych kręgosłupa wymaga rozważenia i zastosowania metod terapeutycznych obejmujących: metody chirurgiczne, interwencyjne, farmakologiczne, fizjo- i psychoterapeutyczne, edukacyjne.

Farmakoterapia bólów kręgosłupa uzależniona jest od jego przyczyny, a dobór leków powinien być zindywidualizowany. W doborze leków należy uwzględnić wskazania kliniczne, mechanizm powstawania spastyczności, wiek pacjenta i choroby współistniejące oraz stosowane przez pacjenta leki. Wybierając skuteczną terapię, należy ocenić także możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Wśród leków mających zastosowanie w terapii znajdują się m.in.:

- leki spazmolityczne (baklofen, tyzanidyna, metokarbamol, tolperyzon), czyli miorelaksanty [13];

- leki przeciwdepresyjne (duloksetyna), gaba-pentynoidy (gabapentyna, pregabalina);
- glikokortykosteroidy;
- złożone preparaty witaminowe (witaminy B₁ – tiamina, B₆ – pirydoksyna, B₁₂ – cyjanokobalamina) [14].

W artykule zostaną bardziej szczegółowo omówione wybrane leki spazmolityczne (miorelaksanty).

■ Tyzanidyna

Tyzanidyna (5-chloro-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ilo)-2,1,3-benzotiadiazolo-4-amin) jest centralnie działającym, podobnie jak klonidyna, agonistą receptorów alfa-2 adrenergicznych. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu napięcia mięśniowego poprzez hamowanie uwalniania aminokwasów (np. glutaminian i asparaginian) z interneuronów rdzeniowych pobudzających receptory N-metylo-D-asparaginianu. Tyzanidyna nie wywiera bezpośredniego wpływu na włókna mięśniowe oraz na przewodnictwo w płycie nerwowo-mięśniowej. W konsekwencji nasila presynaptyczne hamowanie neuronów ruchowych [15,16].

Lek ten skutecznie działa na spastyczność występującą w przebiegu schorzeń, w których dochodzi do bolesnych skurczów mięśni i/lub zwiększonego napięcia mięśni, np.: stwardnienie rozsiane, nabyte uszkodzenia mózgu lub uszkodzenia rdzenia kręgowego. Tyzanidyna jest również skutecznym lekiem dla pacjentów cierpiących z powodu przewlekłej neuralgii szyjnej i neuralgii lędźwiowo-krzyżowej z komponentą mięśniowo-powięziową, także u pacjentów z bólami mięśniowo-szkieletowymi [17].

Agonistyczne działanie tyzanidyny na presynaptyczne receptory α₂ powoduje, że substancja ta wywołuje także efekt analgetyczny [13].

Tyzanidyna może być stosowana przez pacjentów podczas posiłków. Po podaniu doustnym lek ulega efektowi pierwszego przejścia, a jego dostępność biologiczna wynosi od 20 do 34%. Stężenie maksymalne leku osiągnęte jest w czasie

ok. 1 godziny, czas biologiczny okresu półtrwania leku ($t_{1/2}$) wynosi od 2 do 4 (średnio 2,5) godzin, a w przypadku leków o przedłużonym uwalnianiu stężenie terapeutyczne utrzymuje się do 24 godzin. Zarówno stężenie maksymalne, jak i biologiczny okres półtrwania leku u pacjentów z niewydolnością nerek osiągają wartości wyższe, co jest związane z jego wydalaniem, w postaci metabolitów, głównie (60%) z moczem.

Podczas terapii tyzanidyną należy unikać równoczesnego stosowania leków należących do inhibitorów izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450, w szczególności jego silnych inhibitorów, jak np. antybiotyki z grupy fluorochinolonów, niektóre selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluwoksamina).

Stosowanie tyzanidyny w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, co potwierdzono w badaniach klinicznych, jest również bardzo korzystne u chorych leczonych lekami przeciwbólowymi z powodu bólu przewlekłego, u których stwierdzono lepszą kontrolę bólu niż podczas leczenia samymi lekami przeciwbólowymi. Jednocześnie taka terapia łączona przyczynia się do zmniejszenia ryzyka uszkodzenia błony śluzowej żołądka [13,18].

Abril i wsp. [19] w randomizowanym badaniu porównali skuteczność leczenia bólu pleców u pacjentów ostrodyżurowych z zastosowaniem NLPZ z jednym z następujących leków: baklofenu, metaksalonu, tyzanidyny, diazepam, orfenadryny, metokarbamolu i cyklobenzapryny. Skuteczność zastosowanego leczenia była oceniana w okresie jednego tygodnia, przy użyciu kwestionariusza RMDQ (*Roland-Morris Disability Questionnaire*). Najwyższą skuteczność terapeutyczną stwierdzono u pacjentów otrzymujących terapię z zastosowaniem tyzanidyny.

Tyzanidyna w Polsce

W Polsce dostępne są leki o zawartości tyzanidyny 2 i 4 mg w postaci tabletek oraz o zawartości 6 mg (kapsułki o przedłużonym uwalnianiu).

Dostępność leku w różnych dawkach ułatwia zindywidualizowanie terapii, poprzez jej dostosowanie do nasilenia dolegliwości pacjenta.

Dawkowanie tyzanidyny

Lek zwykle stosowany jest w dawkach 2 mg przyjmowanych 3–4 razy dziennie. W przypadkach gdy pacjent nie odczuwa oczekiwanego efektu terapeutycznego, zwiększenie dawki powinno odbywać się stopniowo, zwykle o 2 mg co kilka dni (1–4 dni), aż do osiągnięcia skutecznej dawki terapeutycznej, nie większej niż 12 mg dla dawki jednorazowej i nieprzekraczającej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 36 mg. U pacjentów stosujących lek zawierający jako substancję czynną tyzanidynę dłużej niż przez 9 tygodni, a także u pacjentów przyjmujących duże dawki leku (20–36 mg/dobę), jego odstawienie powinno odbywać się stopniowo – redukcja dawki o 2–4 mg dziennie. Nagłe odstawienie tyzanidyny stosowanej długookresowo lub w dużych dawkach może być przyczyną wystąpienia tachykardii, nadciśnienia z odbicia.

Kluczowym elementem w leczeniu bólu jest optymalizacja dawki w stosunku do potrzeb pacjenta. **Dzięki dostępności tyzanidyny w postaci tabletek o zawartości 2 mg leku możliwe jest bardzo elastyczne, a zarazem skuteczne dobranie dawki terapeutycznej dla danego pacjenta.** Ponadto w przypadku, gdy wstępnie ustalona dawka leku okaże się być zbyt wysoka, dostępność leku w postaci tabletek 2 mg umożliwi stopniową, łagodną redukcję dawki.

Z uwagi na wąski indeks terapeutyczny oraz dużą zmienność międzyosobniczą pod względem stężenia tyzanidyny w osoczu, ważne jest dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta. Niska dawka początkowa, wynosząca 2 mg, podawana 3 razy na dobę może zminimalizować ryzyko działań niepożądanych. Jednocześnie należy wyraźnie zaznaczyć, że dawkę można, przede wszystkim ostrożnie, zwiększać, dostosowując ją do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania tyzanidyny obejmują:

- bolesne skurcze mięśni, które związane są ze statycznymi i czynnościowymi schorzeniami kręgosłupa (zespoły szyjne i lędźwiowe);
- bolesne skurcze mięśni w następstwie zabiegów chirurgicznych, np. operacje przepukliny jądra miazdżystego lub dolegliwości w przebiegu zapalenia stawu biodrowego.

Wskazaniem jest także terapia zwiększonego napięcia mięśni w chorobach neurologicznych, takich jak:

- stwardnienie rozsiane, przewlekłe choroby rdzenia kręgowego, choroby zwyrodnieniowe rdzenia kręgowego, w następstwie udaru mózgu oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym (u dorosłych, u których wcześniej rozpoznano porażenie mózgowe dziecięce).

Tolperyzon

Wśród substancji leczniczych o właściwościach miorelaksacyjnych znajduje się tolperyzon (2-metylo-1-(4-metylofenylo)-3-(1-piperdylo)propan-1-on). Leki zawierające ten związek zostały zarejestrowane w krajach europejskich już w latach 60. XX w. z przeznaczeniem do leczenia m.in. kurczów mięśni i podwyższonego napięcia mięśni szkieletowych (spastyczność) o różnej etiologii (np. stwardnienie rozsiane, schorzenia układu ruchu, choroby naczyniowe, pooperacyjne, choroba Little'a) i związanych z nimi bólów.

Leki zawierające tolperyzon dostępne są w postaci do stosowania doustnego (tabletki) oraz w formie iniekcyjnej (w Polsce wyłącznie w postaci tabletek).

Ponowna ocena EMA

Pomimo licznych skutecznych terapii z zastosowaniem tolperyzonu Europejska Agencja Leków (EMA) w 2012 r. dokonała ponownej oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tolperyzonu. Powodem takiego działania był fakt, że

w krajach Unii Europejskiej leki zawierające tę substancję czynną uzyskały różne rejestracje i pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w drodze procedur krajowych oraz doniesienia o występowaniu poważnych działań niepożądanych – reakcje nadwrażliwości (o różnym stopniu nasilenia, w tym wstrząs anafilaktyczny). W wyniku przeprowadzonej ponownej oceny Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działającego przy EMA stwierdzono, że większość badań dotyczących doustnej postaci tolperyzonu była przeprowadzona w latach 60. i 70. przy zastosowaniu standardów niższych niż obecnie obowiązujące. Wynik oceny wykazał niewystarczające dowody na stosowanie tolperyzonu w przypadkach innych niż spastyczność poudarowa u ludzi dorosłych.

Wskazania do stosowania:

- zgodnie z decyzją EMA spastyczność poudarowa u ludzi dorosłych jest jedynym wskazaniem do stosowania tolperyzonu w krajach UE.

Jednocześnie CHMP dokonało oceny bezpieczeństwa stosowania tolperyzonu w formie rozтворów do wstrzykiwań. Oceniono, że korzyść ze stosowania takich preparatów nie przewyższa ryzyka związanego z ich stosowaniem i zalecił ich wycofanie.

Pomimo decyzji CHMP EMA nadal w wielu krajach, w tym także w Polsce, tabletki zawierające tolperyzon są stosowane w przypadkach innych niż spastyczność poudarowa u ludzi dorosłych. Z tego względu w 2020 r. został wydany przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, we współpracy z przedstawicielami pomiotów odpowiedzialnych „Komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia”, informujący o tym, **że na terenie UE lekarze powinni przepisywać leki zawierające tolperyzon wyłącznie dorosłym pacjentom z objawami spastyczności poudarowej.**

Komunikat został wydany z związku z wynikami badań wskazującymi na stosowanie leków zawierających tolperyzon poza obecnie zarejestrowanym wskazaniem. Wykorzystanie tolperyzonu we wskazaniach wycofanych przez EMA w 2013 r. (np. schorzenia układu ruchowego pochodzenia mięśniowo-szkieletowego) powoduje, że pacjenci stosują produkt leczniczy z negatywnym stosunkiem korzyści do ryzyka.

Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne 3. fazy (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04671082) *Efficacy and Safety of Tolperisone in Subjects With Pain Due to Acute Back Muscle Spasm (RESUME-1)*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tolperyzonu w przypadkach ostrego skurczu mięśni pleców [20]. Wyniki powyższych badań i ewentualne zmiany rejestracyjne to jeszcze odległa przyszłość.

Podsumowanie

Leczenie bólów kręgosłupa pomimo bardzo dużego rozpowszechnienia tego schorzenia jest trudne, wymaga dobrej współpracy na linii lekarz-pacjent w celu dobrania odpowiedniej, zindywidualizowanej terapii farmakologicznej, a także fizjoterapeutycznej. Leki miorelaksacyjne, takie jak tyzanidyna, są skuteczne w leczeniu dolegliwości bólowych kręgosłupa o różnej etiologii i u pacjentów w różnych grupach wiekowych. Przynoszą szybką ulgę w bólu, a ich dawkowanie może być zoptymalizowane do potrzeb pacjenta, redukując występowanie działań niepożądanych. Odpowiednio dobrany lek miorelaksacyjny, jak i jego właściwa dawka w krótkim czasie przyczynią się do znacznej poprawy jakości życia pacjenta.

Wybierając leki do stosowania w leczeniu zespołów bólowych kręgosłupa, należy pamiętać, żeby leczenie było zgodne z obowiązującymi standardami i aktualną wiedzą medyczną, uwzględniającą stosowanie leków posiadających aktualne wskazania rejestracyjne.

Piśmiennictwo:

- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 24(6): 769-781. doi:10.1016/j.berh.2010.10.002.
- Hoy D., March L., Brooks P., Blyth F., Woolf A., Bain C., Williams G., Smith E., Vos T., Barendregt J., Murray C., Burstein R., Buchbinder R. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 968-974.
- Finucane LM., Downie A., Mercer C., Greenhalgh SM., Boissonnault WG., Pool-Goudzwaard AL., Beneciuk JM., Leech RL., Selfe J. International framework for red flags for potential serious spinal pathologies. *J Orth Sports Phys Ther.* 2020; 50(7): 350-372.
- Wu A., March L., Zheng X., Huang J., Wang X., Zhao J., Blyth FM., Smith E., Buchbinder R., Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Trans Med.* 2020; 8(6): 299-313.
- Underwood MR., Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheum.* 1995; 34: 1074-1077.
- Walker BF, Muller R., Grant WD. Low back pain in Australian adults. Prevalence and associated disability. *J Manipulative Physiol Ther.* 2004; 27(4): 238-244.
- Dunn KM., Campbell P., Jordan KP. Long-term trajectories of back pain: cohort study with 7-year follow-up. *BMJ Open.* 2013; 3: e003838.
- Hartvigsen J., Hancock MJ., Kongsted A., Louw Q., Ferreira ML., Genevay S., Hoy D., Karppinen J., Glenn Pransky, Sieper J., Smeets RJ, Underwood M. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2015; 386: 2145-2191.
- Hestbaek L., Leboeuf-Yde C., Kyvik KO., Manniche C. The course of low back pain from adolescence to adulthood: eight-year follow-up of 9600 twins. *Spine.* 2006; 31: 468-472.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396:1204-1222.
- Bhatia NN., Chow G., Timon SJ., Watts HG. Diagnostic modalities for the evaluation of pediatric back pain: a prospective study. *J Pediatr Orthop.* 2008; 28:230-233.
- Hébert, J. J., Beynon, A. M., Jones, B. L., Wang, C., Shrier, I., Hartvigsen, J., Leboeuf-Yde, C., Hestbaek, L., Swain, M. S., Junge, T., Franz, C., & Wedderkopp, N. Spinal pain in childhood: prevalence, trajectories, and diagnoses in children 6 to 17 years of age. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(4): 1727-1736. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04369-5>.
- Woroń J. Leki miorelaksujące w praktyce klinicznej – dlaczego niezbędna jest indywidualizacja wyboru. *Lekarz POZ.* 2021;7(4).
- Wiciński M., Kościński J., Jankowiak E. Farmakoterapia zespołów bólowych kręgosłupa. *Lek w Polsce.* 2020; 30(05): 6-11. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=823>.
- Fuchigami T., Kakinohana O., Hefferan MP., Lukacova N., Marsala S., Platoshyn O., Sugahara K., Yaksh TL., Marsala M. Potent suppression of stretch reflex activity after systemic or spinal delivery of tizanidine in rats with spinal ischemia-induced chronic spastic paraplegia. *Neuroscience.* 2011; 194:160-169. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.022.
- Ghanavatian, S., & Derian, A. Tizanidine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2021.
- van Tulder MW., Touray T., Furlan AD., Solway S., Bouter LM. Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine.* 2003; 28(17): 1978-1992. doi:10.1097/01.BRS.0000090503.38830.AD.
- Abril, L., Zamora, C., Cordero, M., Williams, A. R., & Friedman, B. W. (2022). The Relative Efficacy of Seven Skeletal Muscle Relaxants. An Analysis of Data From Randomized Studies. *J Emerg Med.* 2022; 62(4): 455-461. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.09.025>.
- Vaughan, S. A., Torres, K., & Kaye, R. RESUME-1: a Phase III study of tolperisone in the treatment of painful, acute muscle spasms of the back. *Pain Manag.* 2022; 12(1), 25-33. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0041>.

Nadesłano: 07-04-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl