



Luigi Murena¹ (foto)
Chiara Ratti¹
Diego Fornasari²

¹ Clinica Ortopedica e Traumatologica
Università di Trieste; ² Dipartimento
di Biotecnologie Mediche e Medicina
Traslazionale, Università degli Studi di
Milano

I miorilassanti nel trattamento del “mal di schiena”

The use of muscle relaxants in the treatment of back pain

Riassunto

Il dolore al rachide è molto frequente nella popolazione mondiale, colpisce sia uomini che donne di tutte le razze e la sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età. Le forme più frequenti sono il dolore lombare e la cervicalgia.

Sia il dolore nocicettivo che quello neuropatico concorrono nella genesi della sintomatologia dolorosa; a questo si aggiunge la contrattura muscolare che può aggravare il quadro clinico o può costituire la causa principale di uno stato doloroso. Lo spasmo muscolare può presentarsi con numerose affezioni della colonna: dolore lombare aspecifico, sindrome delle faccette articolari, fratture da fragilità, traumi distorsivi, ernie, spondilodiscoartrosi, infezioni.

I miorilassanti sono spesso utilizzati per trattare il dolore del rachide. Formano una classe eterogenea di farmaci e spesso agiscono sul sistema nervoso centrale, ripristinando direttamente o indirettamente la normale attività dei motoneuroni che innervano le fibre muscolari interessate.

L'utilizzo dei farmaci miorilassanti nel trattamento del dolore acuto del rachide trova un buon supporto in letteratura, al contrario per il dolore cronico la sua efficacia è controversa.

Parole chiave: lombalgia, miorilassanti, farmacoterapia, contrattura muscolare

Summary

Spine pain is one of the most common pain conditions worldwide. It affects both men and women in all ethnic groups, increasing in incidence with age. Low back pain and neck pain represent the most frequent forms of spine pain.

Both nociceptive and neuropathic pain play a role in the symptoms of spine pain. On the other hand muscle spasm may contribute to exacerbate spine pain or it can be the main component of symptoms. Muscle spasm can be related to numerous spine disorders: non-specific low back pain, facet joint syndrome, fragility fractures, spine sprains, disc herniation, osteoarthritis, infections.

Muscle relaxants are frequently used for spine pain. They form a heterogeneous class of drugs and frequently act on the central nervous system, directly or indirectly restoring the physiological activity of the motor neurons that innervate muscle fibers.

There is good evidence in literature that supports the use of skeletal muscle relaxants for acute spine pain. Conversely the efficacy of muscle relaxants in chronic back pain is controversial.

Key words: low back pain, muscle relaxant, pharmacotherapy, muscle spasm

Epidemiologia del mal di schiena

Il dolore alla colonna vertebrale è largamente diffuso nella popolazione mondiale e interessa entrambi i sessi con una incidenza che aumenta con l'avanzare dell'età. Il 90% della popolazione adulta incorrerà nel corso della vita in almeno un episodio di dolore alla schiena. Le forme più comuni di mal di schiena sono la cervicalgia e la lombalgia. La cervicalgia affligge il 27% delle donne e il 17% degli uomini adul-

Indirizzo per la corrispondenza:

Luigi Murena

Struttura Complessa Clinica Ortopedica e
Traumatologica, Università di Trieste

E-mail: luigi.murena@gmail.com

ti e tale prevalenza aumenta nei lavoratori che utilizzano il computer per molte ore. Sebbene nella maggior parte dei casi la cervicgia tenda a risolversi con il passare del tempo circa il 5% dei pazienti che lamentano questo disturbo sviluppano una riduzione permanente della qualità di vita ¹.

In riferimento al dolore lombare l'incidenza di ricorrenze dopo il primo episodio doloroso raggiunge il 20-40% dopo un anno e arriva fino a oltre il 70% se si considera l'intero arco della vita. Un quarto degli adulti americani ha lamentato dolore al rachide negli ultimi 3 mesi e più del 50% nell'ultimo anno. Sebbene la sintomatologia si risolve nella maggior parte dei casi in 8-12 settimane nel 15% dei casi evolve in dolore cronico, definito come dolore ricorrente e persistente che dura per almeno 3 mesi ².

La fisiopatologia del dolore al rachide. Dolore nocicettivo, neuropatico e spasmo muscolare

La colonna vertebrale è riccamente innervata sia da fibre somatiche che da fibre del sistema nervoso autonomo che originano dai gangli simpatici paravertebrali. I dischi e i corpi vertebrali sono innervati circonfenzialmente e con fibre che penetrano nel periostio e nell'anulus fibroso. Anche le faccette articolari posteriori e gli apparati capsulo legamentosi, in particolare il legamento longitudinale posteriore, sono riccamente innervati e responsivi agli stimoli nocicettivi. Ci sono tre principali vie di dolore che sono strettamente correlate all'anatomia dell'innervazione del rachide: le branche dorsali dei nervi spinali che innervano le strutture posteriori, il nervo ricorrente di Lushka che innerva le fibre anulari e le branche anteriori del sistema simpatico che innervano la porzione anterolaterale del disco e il legamento longitudinale anteriore. Il dolore del rachide è costituito da due diverse componenti: la componente nocicettiva e quella neuropatica. La componente nocicettiva è dovuta alla stimolazione dei recettori che innervano articolazioni, dischi intervertebrali, strutture capsulo legamentose e muscoli in risposta a quadri infiammatori, degenerativi o ad un trauma ³. La componente neuropatica deriva da una lesione o da una condizione patologica che riguarda direttamente le radici nervose che innervano la colonna o gli arti. Anche tutte le fibre nervose nocicettive che innervano il rachide possono essere coinvolte nella genesi del dolore neuropatico ³. Il dolore neuropatico tende ad essere persistente e a cronicizzare a differenza del dolore nocicettivo ⁴. In presenza di dolore lombare cronico solo una piccola percentuale di pazienti riferisce dolore localizzato all'area lombare mentre spesso il dolore viene

riferito anche prossimalmente o lungo gli arti inferiori in assenza di segni neurologici ⁵.

Ai quadri di dolore sopra descritti si aggiunge una terza componente che può concorrere ad aggravare un quadro sintomatologico o costituire la causa principale di uno stato doloroso: lo spasmo o contrattura muscolare. La contrattura muscolare può essere definita come un persistente e involontario stato di contrazione di un gruppo di fibre scheletriche o di gruppi muscolari. I meccanismi responsabili dell'insorgenza e del mantenimento della contrattura sono centrali, correlati cioè a una disfunzione nella scarica dei motoneuroni alfa e gamma.

Un aumentato tono muscolare nelle zone di dolore è stato descritto in associazione a diversi disturbi muscoloscheletrici ⁶. In particolare negli anni '80 è stata riportata la frequente presenza di contrattura dei muscoli paravertebrali nei pazienti con dolore lombare ⁷.

Il dolore che origina da uno spasmo muscolare è scatenato e mantenuto prima di tutto dall'ischemia: analogamente a quanto accade con il muscolo cardiaco che si ossigena prevalentemente durante la diastole, il muscolo scheletrico si ossigena prevalentemente quando è rilasciato e pertanto una persistente contrazione genera ischemia. Un basso pH tissutale quale fattore scatenante costituisce spesso un meccanismo comune a molte tipologie di dolore muscolare quali, gli stati ischemici cronici, i trigger point, le anomalie posturali correlate ad alcune professioni, le miositi e appunto le contratture semplici. Le fibre nocicettive che innervano i muscoli scheletrici sono ricche di trasduttori ASIC e TRPV, sensibili appunto ai protoni. Un altro mediatore implicato nel dolore è l'ATP, rilasciato prima di tutto dalle fibre scheletriche, non necessariamente come conseguenza di una rottura, ma anche quale risultato di una alterata permeabilità della membrana cellulare a seguito dell'ischemia. L'ATP stimola i recettori purinergici espressi sul terminale delle fibre nocicettive favorendone l'eccitazione.

Condizioni dolorose del rachide associate a spasmo muscolare

Mal di schiena non specifico

La lombalgia non-specifica è stata definita come un dolore che può estendersi dalle scapole fino alle pieghe glutee inferiori, che può avere o meno una irradiazione verso le ginocchia, e che non deve avere, quali eziologie, infezioni, tumori, metastasi, osteoporosi, fratture o patologie neurologiche ⁸. Quindi, sebbene le strutture dalle quali origina il dolore possano essere diverse, quali le faccette articolari o i dischi intervertebrali, si ritiene che lo stato di contrattura dei muscoli del tronco, con particolare riferi-

mento ai muscoli paraspinali, abbia un ruolo eziologico fondamentale nel dolore della lombalgia non specifica.

Il dolore acuto al rachide può iniziare improvvisamente in seguito a un evento traumatico, anche minore (ad esempio una distorsione, uno sforzo o un movimento incongruo che genera una lesione muscolare), può derivare da un sovraccarico funzionale o può essere espressione di una specifica lesione anatomica sottostante. Nonostante il comune approccio medico tenda a ricercare in tutti i casi una eziopatogenesi specifica legata a danni anatomici osteoarticolari, in realtà la maggioranza dei pazienti non presenta una patologia sottostante⁹. Pertanto in molti casi il ruolo dei tessuti molli e del muscolo come generatori di dolore dovrebbe essere preso in considerazione, poiché un utilizzo inappropriato dei muscoli paravertebrali ed un sovraccarico funzionale potrebbero quindi portare a stati dolorosi acuti con una spiccata tendenza alla cronicizzazione.

Dolore delle faccette articolari

Le faccette articolari posteriori possono dare origine a sintomatologia dolorosa acuta o cronica, spesso per fenomeni degenerativi o quadri infiammatori. In genere tale sintomatologia dolorosa si accompagna, specie nelle sue forme acute, a contrattura muscolare dolorosa. Il dolore delle faccette posteriori deriva da una reazione sinoviale causata da sovraccarico meccanico o trauma, con conseguente distensione ed eventuale lesione della capsula. Inoltre le alterazioni degenerative a livello discale condizionano la meccanica articolare delle faccette posteriori con aumento dei carichi, lesioni cartilaginee, iperpressione dell'osso subcondrale, microfratture trabecolari. In caso di concomitante osteofitosi ipertrofica delle faccette è possibile si associ una componente radicolare del dolore.

A livello cervicale il dolore delle faccette può essere riferito in sede occipitale o sub-occipitale per gli spazi da C2 a C4, periscapolare o a livello della muscolatura paravertebrale dorsale per gli spazi da C5 a T1. Tale distribuzione è intrinsecamente legata alla componente di spasmo muscolare dei muscoli paravertebrali, del trapezio e periscapolari^{10 11}. A livello toracico il dolore delle faccette articolari si presenta come un dolore paravertebrale, in assenza di segni neurologici, che peggiora con il mantenimento della stazione eretta, con l'iperestensione e le rotazioni¹¹.

Nell'area lombare si presenta con le caratteristiche di una lombalgia, localizzata a livello paraspinale piuttosto che al centro della colonna, a volte con irradiazione agli arti inferiori, in particolare alla coscia o al gluteo, sempre al di sopra del ginocchio. La sintomatologia anche in questo caso peggiora con rotazioni ed iperestensione e spesso si associa a spasmo muscolare, che causa rigidità lombare, difficoltà a mantenere la posizione seduta prolungata e ad eseguire i passaggi posturali¹².

Frattura da fragilità

I corpi vertebrali rappresentano la sede più frequente di fratture da fragilità ossea. Le fratture da compressione dei corpi vertebrali in pazienti osteoporotici possono verificarsi spontaneamente senza apparenti cause o essere la conseguenza di traumi a bassa energia. L'incidenza negli Stati Uniti è approssimativamente di 700.000 casi/anno, anche se tale dato potrebbe essere una stima in difetto. Sebbene in diversi casi i crolli vertebrali per osteoporosi possano risultare asintomatici, quando sintomatici si manifestano nella fase acuta con l'improvvisa comparsa di dolore localizzato associato a spasmo muscolare doloroso e persistente, specialmente se non vengono presi provvedimenti terapeutici di sostegno meccanico e farmacologico. I crolli vertebrali, specie se multipli, sono associati a riduzione della motilità del rachide, deformità in cifosi con alterazioni del bilancio sagittale, disfunzioni della ventilazione polmonare e dolore cronico. Le vertebre più colpite sono quelle medio-toraciche, e quelle del passaggio toraco-lombare.

I traumi distorsivi del rachide

I traumi distorsivi del rachide sono condizioni dolorose acute post-traumatiche frequenti. La porzione di colonna più spesso coinvolta è il rachide cervicale. Con il termine colpo di frusta Gay and Abbot nel 1953 indicarono il trauma da contraccolpo consistente in una forza di accelerazione che si estrinseca in senso postero-anteriore sul tronco e sul cingolo scapolare. Il movimento in flessione estensione della testa, non controllato, causa stiramento muscolare e capsulo legamentoso, generando una sintomatologia dolorosa spiccatamente condizionata dallo spasmo muscolare, dalla rettilineizzazione della fisiologica lordosi cervicale e dalla riduzione del movimento attivo.

Altre cause di dolore associate a spasmo muscolare

Numerose sono le patologie che si manifestano con dolore al rachide: infezioni, patologia del disco, ernie, instabilità dinamiche, spondilolisi, spondilolistesi, stenosi. In genere la componente di contrattura muscolare riveste un ruolo determinante in particolar modo nelle fasi acute di insorgenza. Nel quadro sintomatologico complessivo lo spasmo muscolare deve essere riconosciuto e adeguatamente trattato in quanto rappresenta una componente che fortemente condiziona la motilità e l'indipendenza del paziente generando disabilità. Se il ruolo dello spasmo muscolare nelle condizioni patologiche acute è stato riconosciuto in letteratura, meno evidente è la sua influenza sul corredo sintomatologico delle affezioni dolorose croniche.

I miorilassanti

I miorilassanti costituiscono una classe eterogenea di farmaci frequentemente utilizzati nella lombalgia non specifica o in tutte le condizioni nelle quali lo spasmo muscolare è una componente del quadro sintomatologico doloroso. Gli stimoli provenienti dal muscolo, molto semplicemente anche quelli inerenti l'acidosi che segue a un'attività fisica prolungata, innescano archi riflessi a livello spinale tra fibre sensitive e motoneuroni alfa e gamma, talvolta in maniera diretta, riflessi monosinaptici, talvolta con la partecipazione di interneuroni, riflessi polisinpatici, talvolta potenziati dalle fibre discendenti dalla sostanza reticolare, con la conseguente sostenuta iperattività dei motoneuroni, il determinarsi della contrattura, la generazione di uno stato ischemico e l'insorgenza del dolore (Fig. 1).

I miorilassanti più frequentemente utilizzati nel trattamento della contrattura muscolare e quindi della lombalgia agiscono tutti a livello del SNC, dovendo direttamente o indirettamente ripristinare un'attività normale dei motoneuroni che innervano le fibre scheletriche interessate. Per tale motivo, l'uso topico di alcuni miorilassanti appare essere una pratica con scarso razionale scientifico. Una recente metanalisi ha dimostrato evidenze che i miorilassanti siano efficaci nella lombalgia nel breve termine, quindi nella lom-

balgia acuta con trattamenti mediamente di 7-10 giorni. Non vi sono viceversa evidenze sufficienti per affermare una loro utilità nella lombalgia cronica. Altrettanto interessante è l'assenza di evidenze circa l'uso delle benzodiazepine nella lombalgia acuta o cronica, in contrasto con l'ampio uso, in off-label, che ne viene fatto¹³.

Eperisone

L'eperisone presenta alcune analogie strutturali con gli anestetici locali, quali la lidocaina, con i quali condivide parte del suo meccanismo d'azione. Infatti l'eperisone è prima di tutto un bloccante dei canali al sodio voltaggio-dipendenti, distribuiti lungo le fibre A e C, quindi sia sulle fibre nocicettive (A δ e C), tattili (A β) e sui motoneuroni. A differenza degli anestetici locali, l'eperisone agisce anche sui canali al potassio aumentandone l'attività e causando uno stato di iperpolarizzazione, che, insieme al blocco tonico dei canali al sodio, produce un complessivo effetto di stabilizzazione della membrana. Infine, l'eperisone è in grado di inibire i canali al calcio voltaggio-dipendenti di tipo N, la cui apertura a livello pre-sinaptico è essenziale per il rilascio di neurotrasmettitore¹⁴. L'insieme di queste attività farmacodinamiche si esplica nel midollo spinale, dove si realizza una riduzione della scarica dei motoneu-

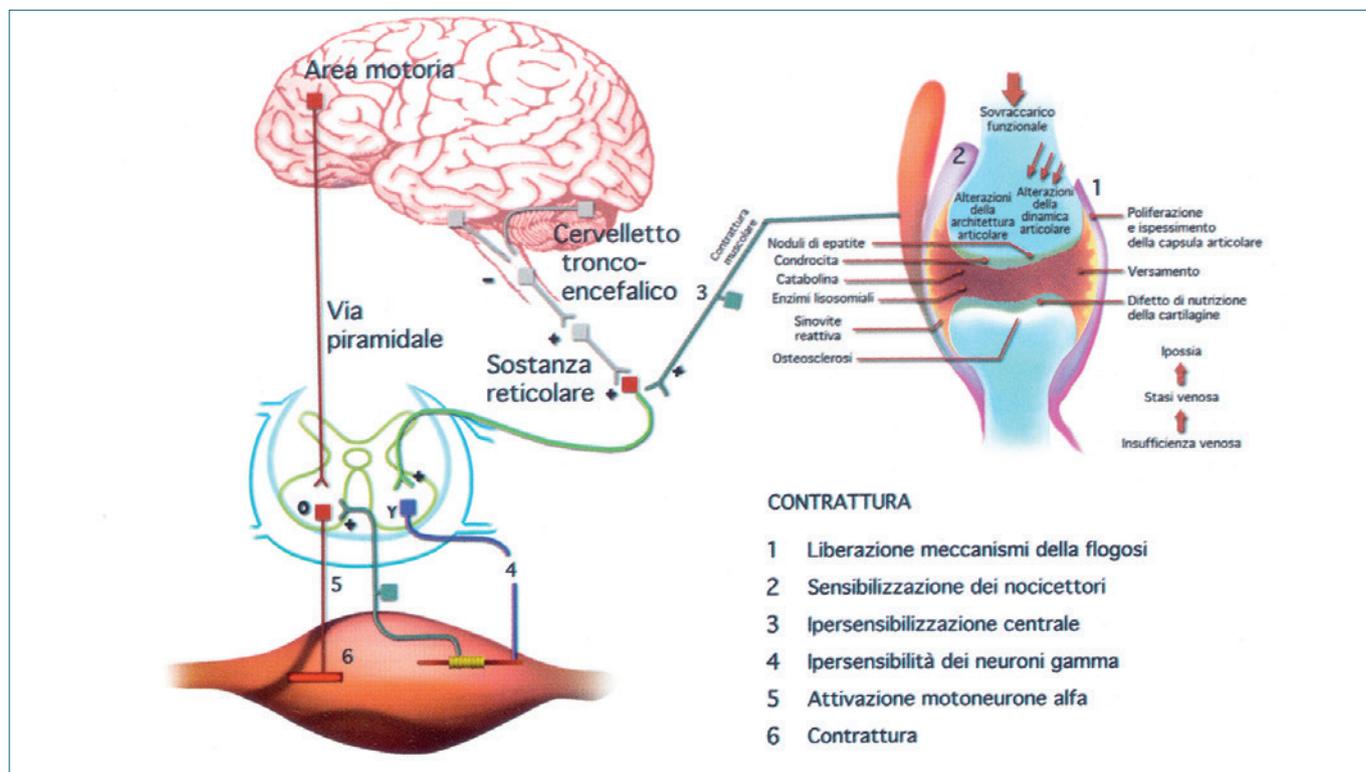


Figura 1. Basi fisiopatologiche della contrattura muscolare: strutture nervose coinvolte.

roni alfa e gamma. Tali effetti sembrano essere maggiormente correlati ad una inibizione della scarica delle radici dorsali e ad una diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori a livello spinale, piuttosto che ad una diretta inibizione dei motoneuroni. In tal modo si realizza una inibizione dei riflessi spinali evocati dal muscolo scheletrico che si traducono in una ridotta attività di scarica dei motoneuroni e la riduzione della contrattura, con riduzione del dolore¹⁵. L'eperisone è anche in grado di inibire i canali al calcio voltaggio-dipendenti di tipo L, localizzati nella muscolatura liscia vasale. Tale effetto, tipico di un calcio-antagonista, si ritiene possa essere utile nei muscoli contratti per migliorarne la vascolarizzazione, con riduzione dello stato di ischemia e riduzione dell'acidosi. In linea con questo aspetto farmacodinamico, è stato clinicamente dimostrato che eperisone somministrato per 4 settimane in soggetti con lombalgia, determinava un miglioramento dell'emodinamica dei muscoli paraspinali e un incremento di ossigenazione intramuscolare durante la flessione e l'estensione del tronco¹⁶. In una recente metanalisi sull'uso di eperisone nel trattamento della lombalgia si è dimostrato che il farmaco è efficace per interventi di 7-14 giorni nel trattamento della lombalgia acuta, con effetti avversi minori rispetto alla tiocolchicoside e al diazepam. Anche l'uso per 4 settimane nel trattamento della lombalgia cronica è in grado di migliorare il dolore con efficacia comparabile alla tizanidina¹⁷. Le reazioni avverse più comuni sono la sonnolenza, sensazione di confusione mentale, cefalea, astenia, dispepsia e disturbi gastro-intestinali. Le reazioni sono transitorie e non necessitano di alcun intervento. Uno studio comparativo tra tizanidina ed eperisone ha dimostrato che la tizanidina aumenta i tempi di reazione uditivi e visivi, effetti non osservati con l'eperisone, suggerendo un maggiore effetto sedativo della tizanidina¹⁸.

Tiocolchicoside

Il tiocolchicoside è un derivato semisintetico del prodotto naturale colchicoside, con rilevanti analogie chimico-strutturali con la colchicina, con la quale il tiocolchicoside condivide parte dei suoi effetti avversi.

Il meccanismo d'azione del tiocolchicoside è quanto mai controverso. Infatti gli studi molecolari hanno dimostrato che il farmaco è un antagonista dei recettori del GABA_A e della glicina¹⁹ possedendo quindi un profilo farmacodinamico esattamente opposto a quanto atteso per un miorilassante. In linea con il suo profilo farmacodinamico, tiocolchicoside è convulsivante nel modello sperimentale e nell'uomo²⁰ e può dare sindrome da astinenza da benzodiazepine nell'uomo²¹. L'ipotesi farmacologica per spiegare gli effetti miorilassanti è che tiocolchicoside agisca a livello sovraspinali, con un meccanismo non noto.

I principali studi clinici su tiocolchicoside sono due, en-

trambi in doppio cieco, sul trattamento della lombalgia acuta. Nel primo studio, gli Autori hanno dimostrato una maggiore efficacia del farmaco rispetto al placebo²². Il dato è stato confermato nel secondo studio da altri Autori che hanno anche dimostrato un effetto del tiocolchicoside comparabile a quello della tizanidina, ma con minori reazioni avverse²³. Studi più recenti, di piccole dimensioni, hanno dimostrato che l'associazione del tiocolchicoside con diclofenac o aceclofenac possiede effetti sul dolore superiori rispetto all'uso del FANS da solo.

Accanto ai più tipici effetti avversi dei miorilassanti, quali la sonnolenza, l'astenia i disturbi-gastrointestinali, tiocolchicoside ha presentato attività pro-convulsivante e induzione di sincopi vaso-vagali dopo somministrazione intramuscolare; casi di epatiti fulminanti sono stati descritti in soggetti che avevano assunto il farmaco in associazione con FANS o paracetamolo.

Nel 2013 un report di EMA allertava circa il rischio che il tiocolchicoside, ai dosaggi terapeutici usati anche per via orale, determinasse aneuploidia, un fattore di rischio per difetti nello sviluppo del feto, aborto, infertilità e cancro. A seguito di ciò EMA ha limitato i dosaggi e i tempi di somministrazione del tiocolchicoside per via orale o intramuscolare, e controindicato il farmaco nei bambini, nelle donne gravide, durante l'allattamento al seno e in tutte le donne in età riproduttiva che non facciano uso di anticoncezionali. Le possibili reazioni avverse pertanto costituiscono un serio problema nell'uso di tiocolchicoside²⁴.

Tizanidina

La tizanidina è un derivato imidazolico con analogie chimico-strutturali con la clonidina e con attività agonista sui recettori alfa₂-adrenergici espressi sugli interneuroni eccitatori glutammatergici spinali e sui motoneuroni. L'attivazione dei recettori alfa₂-adrenergici causa inibizione della scarica soprattutto degli interneuroni glutammatergici, che sono implicati nei riflessi polisinnaptici spinali responsabili della contrattura muscolare. Poiché i recettori alfa₂ sono localizzati anche sui neuroni nocicettivi di I ordine, dove inibiscono il rilascio di glutammato a livello spinale, la tizanidina possiede anche attività analgesiche (Fuchigami, 2011). La tizanidina ha trovato indicazione nel trattamento della spasticità in condizioni complesse come la sclerosi multipla. L'efficacia della tizanidina nella lombalgia non specifica, al dosaggio di 12 mg al giorno, è stata dimostrata in 2 studi multicentrici in doppio cieco, che hanno anche confermato la ridotta necessità di farmaci analgesici nei soggetti trattati con il farmaco^{25 26}. Tuttavia il 5% dei soggetti presentava un aumento serico degli enzimi epatici e casi di insufficienza epatica e morte sono stati descritti. Le similarità strutturali con la clonidina spiegano gli effetti ipotensivi dose-dipendenti della tizanidina, che

hanno indotto ad utilizzarla adottando una lenta titolazione per raggiungere la dose richiesta e una lenta riduzione per la sospensione.

Accanto ai comuni effetti avversi dei miorilassanti, tizanidina, a causa dei suoi effetti clonidino-simili, presenta frequentemente ipotensione. Un ulteriore problema della tizanidina riguarda il fatto di essere metabolizzata dal CYP450 1A2, con aumentato rischio di interazioni con altri farmaci di uso comune come i flurochinoloni. Allo stato attuale le interazioni documentate con altri farmaci sono 27, secondo la banca dati CODIFA.

Ciclobenzaprina

La ciclobenzaprina è un composto tricyclico con un'analogia di struttura con l'amitriptilina. Non possiede tuttavia alcuna attività antidepressiva. La sua azione miorilassante è da ricondursi all'attività di antagonista sui recettori della serotonina 5HT₂, localizzati sui motoneuroni e stimolati dalle vie discendenti provenienti dai nuclei del raphe, i quali esercitano un effetto eccitatorio e di potenziamento dei riflessi monosinaptici²⁷. In una metanalisi che ha preso in considerazione 5 diversi parametri clinici associati alla lombalgia, gli Autori hanno dimostrato un miglioramento, seppur modesto, dei suddetti parametri, con un effetto più pronunciato nei primi 4-5 giorni di trattamento. La sonnolenza è stata la reazione avversa più frequente²⁸. Tuttavia la sua similitudine strutturale con l'amitriptilina è responsabile degli effetti anticolinergici, che si possono tradurre in aritmie, soprattutto negli anziani, anche in considerazione del fatto che la ciclobenzaprina ha una lunga emivita (1-3 giorni) e il rischio di accumulo in seguito a dosi ripetute è molto concreto.

Possibili criteri di scelta del miorilassante

I miorilassanti, pur possedendo meccanismi d'azione diversi, condividono un'attività a livello del sistema nervoso centrale, con particolare riferimento alla capacità di modulare la scarica dei motoneuroni alfa. Tutti condividono alcuni effetti avversi, quali la sonnolenza, l'astenia e i disturbi gastrointestinali. Tuttavia ciascun specifico miorilassante ha poi specifici effetti avversi che ne dettano una controindicazione assoluta in certe tipologie di pazienti. Le benzodiazepine, e il diazepam in particolare, non trovano indicazione né efficacia nelle forme di lombalgia non specifica. L'uso del diazepam, per via esclusivamente iniettiva, andrebbe riservato a forme di spasticità muscolare gravi e invalidanti. In generale, il criterio della sicurezza dovrebbe essere accuratamente valutato, soprattutto nella lombalgia non specifica che è una patologia benigna e il paziente non dovrebbe essere esposto a rischi spropor-

zionati rispetto agli obiettivi terapeutici che si intendono raggiungere.

Conflitto di interessi

Diego Fornasari dichiara di avere avuto rapporti di finanziamento con Angelini, Alfasigma, Abiogen, Bayer e Lundbeck. Luigi Murena e Chiara Ratti dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Bibliografia

- Hoy G, Protani M, De R, et al. *The epidemiology of neck pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:783-92.
- Maher C, Underwood M, Buchbinder R. *Non-specific low back pain*. Lancet 2017;389:736-47.
- Baron R, Binder A, Attal N, et al. *Neuropathic low back pain in clinical practice*. Eur J Pain 2016;20:861-73.
- Muller-Schwefe G, Morlion B, Ahlbeck K, et al. *Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms*. CMRO 2017;33:1199-1210.
- Attal N, Perrot S, Fermanian J, et al. *The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 questionnaire*. J Pain 2011;12:1080-7.
- Lund JP, Donga R, Widmer CG, et al. *The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity*. Can J Physiol Pharmacol 1991;69:683-94.
- Roland M. *A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders*. Clin Biomech 1986;1:102-9.
- van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al.; Cochrane Back Review Group. *Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration*. Spine 2003;28:1978-92.
- Hansen Ann E, Marcus Norman J. *Is it time to consider soft tissue as a pain generator in nonspecific low back pain?* Pain Medicine 2016;17:11:1969-70.
- van Eerd M, Patijn J, Lataster A, et al. *Cervical facet pain*. Pain Pract 2010;10:113-23.
- van Kleef M, Stolker RJ, Lataster A, et al. *Thoracic pain*. Pain Pract 2010;10:327-38.
- van Kleef, Vaneldereren P, Cohen SP, et al. *Pain originating from the lumbar facet joints*. Pain Pract 2010;10:459-69.
- Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. *Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis*. Eur J Pain 2017;21:228-37.
- Tekeş K. *Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant*. Open Med Chem J 2014;8:17-22.
- Kocsis P, Farkas S, Fodor L, et al. *Tolperisone-type*

- drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1237-46.
- ¹⁶ Sakai Y, Matsuyama Y, Nakamura H, et al. *The effect of muscle relaxant on the paraspinal muscle blood flow: a randomized controlled trial in patients with chronic low back pain.* *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:581-7.
- ¹⁷ Bavage S, Durg S, Ali Kareem S, et al. *Clinical efficacy and safety of eperisone for low back pain: a systematic literature review.* *Pharmacol Rep* 2016;68:903-12.
- ¹⁸ Moosa SM, Syed MH, Askari YM. *Efficacy of eperisone and tizanidine on visual and auditory reaction time: a prospective, double-blind randomized controlled trial.* *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2017;7:839-43.
- ¹⁹ Carta M, Murru L, Botta P, et al. *The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system.* *Neuropharmacology* 2006;51:805-15.
- ²⁰ De Riu PL, Rosati G, Sotgiu S, et al. *Epileptic seizures after treatment with thiocolchicoside.* *Epilepsia* 2001;42:1084-6.
- ²¹ Lepelley M, Mallaret M. *Benzodiazepine withdrawal syndrome induced by thiocolchicoside.* *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:291-2.
- ²² Tüzün F, Unalan H, Oner N, et al. *Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain.* *Joint Bone Spine* 2003;70:356-61.
- ²³ 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;59:764-70.
- ²⁴ *Thiocolchicoside: review of adverse effects.* *Prescrire Int* 2016;25:41-3.
- ²⁵ Berry H, Hutchinson DR. *A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain.* *J Int Med Res* 1988;16:75-82.
- ²⁶ 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;16:83-91.
- ²⁷ Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. *Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems.* *Eur J Pharmacol* 1996;311:29-35.
- ²⁸ Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. *Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis.* *Arch Intern Med* 2001;161:1613-20.