

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОКОЛХИКОЗИДА У ИНДИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ОТ БОЛИ В ПОЯСНИЦЕ, СВЯЗАННЫЕ С МЫШЕЧНЫМ СПАЗМОМ.

*Soonawalla DF<sup>1</sup>, Джоши N.*

### Абстрактная

Боль в пояснице (LBP), высокая распространенным состоянием среди среднего возраста населения, как правило, связаны с «мышечного спазма», который отвечает за порождая боли, а также ее сохранение. Мышечный спазм является невольным, болезненным сокращение мышц, что мешает функции и причины мышечной расстройств. Поэтому центрального действия скелетных мышц, которые также называются lissive наркотики, которые обычно используются для ее лечения. Иногда они сочетаются с НПВП. Использование центрального действия скелетных мышц, хотя эффективны, связана с частым развитием доз, связанных с побочных реакций, таких как седативный эффект, нарушение двигательных функций добровольных и атаксии. Так что есть острая необходимость в новых более эффективных лекарственных средств для лечения состояний, связанных с мышечным спазмом. Целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность перорального тиюколхикозида (ТС), естественный гликозид по сравнению с адренергической альфа 2 агонистов тизанидин (TZ) в индийских пациентов с БНС, сопровождающихся мышечным спазмом. В этом рандомизированном, не-перекрестил клинического исследования, 60 взрослых индейцы в возрасте от 18 до 65 лет с клиническим диагнозом спазм мышц, связанных с болями в спине, были зачислены. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и исключения, были либо обрабатывали ТС и TZ для однонедельной продолжительности. Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли в состоянии покоя и VAS для усталости, сонливость, головокружение и бдительности был использован в качестве самооценки первичной эффективности и переменной безопасности. Боль также оценивали оценки мобильности; оценка спазм мышц и потребление анальгетик. Данные, полученные от 58 пациентов (тех, кто завершил исследование) показали, что в этом одна недельного исследования и ТС и TZ условия устойчивого облегчение симптомов по сравнению с исходным. Был статистически значимое снижение тяжести симптомов от дня 0 до 7 суток в обеих группах. Пациенты наблюдались на 3 и 7-й день, и тяжесть оценка различных параметров был записан. Был значительная разница между группами лечения в пользу ТС, чем TZ в параметрах эффективности, таким образом показывая ТС находится в немного лучше эффективным, чем TZ и в случае безопасности, ТС оценки значительно лучше более TZ у пациентов с сопутствующими спазм мышц. Эти данные подтверждают, что ТС является предпочтительным вариантом для LBP с мышечными спазмами.

### Abstract

Low back pain (LBP), a high prevalent condition among middle aged population, is usually associated with 'muscle spasm' that is responsible for giving rise to pain as well as its persistence. Muscle spasm is an involuntary, painful contraction of muscles that interferes with the function and cause of muscular disorder. Therefore, centrally acting skeletal muscle relaxants, also called lissive drugs, are commonly used for its treatment. Sometimes these are combined with NSAIDs. The use of centrally acting skeletal muscle relaxants, though efficacious, is associated with frequent development of dose-related adverse drug reactions like sedation, impairment of voluntary motor functions and ataxia. So there is an urgent need for newer

better drugs for treatment of conditions associated with muscle spasm. The objective of this study was to assess the efficacy and safety of oral thiocolchicoside (TC), a natural glycoside as compared to an adrenergic alpha 2 agonist tizanidine (TZ) in the Indian patients with LBP accompanied by muscle spasm. In this randomised, non-cross over clinical study, 60 adult Indians aged between 18 and 65 years with clinical diagnosis of muscle spasm associated with low back pain were enrolled. Patients satisfying the inclusion and exclusion criteria were either treated with TC and TZ for one-week duration. Visual analogue scale (VAS) for pain at rest and VAS for tiredness, drowsiness, dizziness and alertness was used as the self-rated primary efficacy and safety variable. Pain was also assessed by mobility assessment; muscle spasm assessment and analgesic consumption. Data obtained from 58 patients (those who completed the study) indicated that in this one-week study both TC and TZ provided sustained symptoms relief compared with the baseline. There was statistically significant reduction in severity of symptoms from day 0 to day 7 in both the groups. Patients were followed up on 3rd and 7th day and severity score of various parameters was recorded. There was significant difference among the treatment groups in favour of TC than TZ in efficacy parameters thus showing TC is at slightly better effective than TZ and in case of safety, TC scores significantly better over TZ in the patients with accompanying muscle spasm. These findings confirm that TC is a preferred option for the LBP with muscle spasms.

Drug-induced liver injury (DILI) is an important cause of mortality and morbidity in the general population. Patients suffering from DILI may present with symptoms ranging from minor, nonspecific changes in hepatic structure and function to fulminant hepatic failure or chronic hepatitis.<sup>1</sup> Thiocolchicoside is widely used as a muscle relaxant. The primary side effects of thiocolchicoside are nausea, somnolence, allergy and vasovagal reaction.<sup>2</sup> Epileptic seizures following thiocolchicoside ingestion have been reported in a few cases<sup>3</sup>, but other systemic side effects, such as cardiotoxicity, nephrotoxicity or hepatotoxicity, have not been reported. Here, we report the case of a patient whose hepatic and cholestatic enzyme levels were elevated during thiocolchicoside therapy and returned to normal after thiocolchicoside was discontinued. Resolution of the hepatotoxicity was observed after discontinuation of the drug and the initiation of conservative treatment measures. An objective causality assessment, based on a Naranjo score<sup>4</sup> of 6, suggests that the liver injury was related to the thiocolchicoside treatment.

A 58-year-old man was admitted to the emergency clinic with abdominal discomfort, nausea and a yellowish discoloration of the sclera. Complete blood count and hemostasis parameters were normal. The patient's biochemical test results were as follows: blood urea nitrogen 30 mg/dl (normal: 0 to 40 mg/dl), creatinine 0.9 mg/dl (normal: 0.6 to 1.3 mg/dl), albumin 3.7 mg/dl (normal: 3.5 to 4.5 mg/dl), lactic dehydrogenase 320 IU/L (normal: 0 to 125 IU/L), total bilirubin 3.5 mg/dl (normal: 0.6 to 1.2 mg/dl) with direct bilirubin 3 mg/dL (normal: 0.2 to 0.4 mg/dl) and indirect bilirubin 0.4 mg/dl (normal: 0.4 to 0.8 mg/dl), alkaline phosphatase 280 IU/L (normal: 64 to 160 IU/L), gamma glutamyl transpeptidase 204 IU/L (normal: 20 to 64 IU/L), alanine aminotransferase 368 IU/L (normal: 0 to 54 IU/L), aspartate aminotransferase 346 IU/L (normal: 0 to 34 IU/L), serum amylase 280 IU/L (normal: 0 to 250 IU/L). The patient was taking no drugs other than thiocolchicoside and was not consuming alcohol at the time. Viral serologies (hepatitis A, B and C; cytomegalovirus; Epstein-Barr; herpes simplex; and HIV) and all of the tests for autoantibodies typical of autoimmune liver diseases were negative. Abdominal ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography revealed no pathology. Thiocolchicoside was discontinued, and liver and cholestatic enzymes began to

decrease, but complete normalization of biochemical parameters was not achieved until 12 days later.

## Discussion

DILI can be defined as a liver injury induced by drugs or herbal medicines that leads to liver enzyme abnormalities. The diagnosis of DILI is based on the exclusion of other possible causes of hepatic dysfunction and on a close association between drug administration and the onset of liver disease. Due to methodological difficulties, the true prevalence of DILI is not known, but an occurrence of approximately 14 cases per 100,000 population per year has been reported. Antibiotics, analgesics and NSAIDs are the most common causes of DILI.<sup>1</sup> Thiocolchicoside is a semi-synthetic derivative of colchicoside that exhibits selective affinity for gamma-aminobutyric acid and glycinergic receptors.<sup>5</sup> Thiocolchicoside is used as a muscle relaxant in the treatment of symptomatic spasms and contractures in muscular, rheumatic and neurologic disorders. Adverse events from the use of thiocolchicoside are rarely reported. The main side effects of thiocolchicoside are nausea, somnolence, asthenia, allergy and vasovagal reactions.<sup>2,5</sup> Colchicine, an analog of colchicoside, is also a commonly used drug, especially for rheumatic diseases. Crocenzi et al.<sup>6</sup> demonstrated that in experimental models, colchicine-induced hepatotoxicity depended on the magnitude and composition of the bile salt flux traversing the liver. Ataş et al.<sup>7</sup> reported the cases of four children who presented with gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity, cardiotoxicity and bone marrow suppression after colchicine poisoning. However, no cases of hepatotoxicity resulting from therapeutic doses of either thiocolchicoside or colchicine have been reported. In our patient, serum AST and ALT levels were increased when oral thiocolchicoside was administered at 8 mg/day. Two weeks after discontinuing thiocolchicoside therapy, liver enzymes had decreased to normal levels. Because of the increase in the serum aminotransferase levels upon the initiation of thiocolchicoside and their return to normal levels when the drug was discontinued, the negative serology for acute viral infection, the negative tests for autoantibody markers and the exclusion of other drugs or potentially hepatotoxic agents, we believe that thiocolchicoside at therapeutic doses may cause liver injury in some patients. To our knowledge, this is first case of thiocolchicoside-induced hepatotoxicity that has been reported. Although this toxicity occurs only infrequently, thiocolchicoside should be considered to be a rare hepatotoxic agent in clinical practice.

## References

1. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. Björnsson E. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:3–13. [PubMed]
2. Janbroers JM. Review of the toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiocolchicoside, a GABA-agonist muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic actions. *Acta Ther.* 1987;13:221–7.
3. De Riu PL, Rosati G, Sotgiu S, Sechi G. Epileptic seizures after treatment with thiocolchicoside. *Epilepsia.* 2001;42:1084–6. 10.1046/j.1528-1157.2001.0420081084.x [PubMed]
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45. 10.1038/clpt.1981.154 [PubMed]
5. Carta M, Murru L, Botta P, Talani G, Sechi G, De Riu P, et al. The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system. *Neuropharmacology.* 2006;51:805–15. 10.1016/j.neuropharm.2006.05.023 [PubMed]

6. Crocenzi FA, Sisti A, Pellegrino JM, Roma MG. Role of bile salts in colchicine- induced hepatotoxicity. Implication for hepatocellular integrity and function. Toxicology. 1997;121:127–42. 10.1016/S0300-483X(97)00064-4 [PubMed]
7. Ataş B, Caksen H, Tuncer O, Kirimi E, Akgün C, Odabaş D. Four children with colchicine poisoning. Hum Exp Toxicol. 2004;23:353–6. 10.1191/0960327104ht457sc [PubMed]

### **Тиоколхикозид поражении печени**

Медикаментозная поражения печени ( DILI ) является важной причиной заболеваемости и смертности среди населения в целом . Пациенты, страдающие от Дили может представлять с симптомами, начиная от незначительных, неспецифических изменений в печеночной структуры и функции Молниеносный печеночной недостаточности или хронической hepatitis.1 тиоколхикозид широко используется как мышечный релаксант. Основные побочные эффекты тиоколхикозида тошнота, сонливость, аллергия и вазовагальный reaction.2 Эпилептические припадки следующие тиоколхикозид заглывание были зарегистрированы в нескольких cases<sup>3</sup> , но и другие системные побочные эффекты , такие как кардиотоксичности , нефротоксичности или гепатотоксичности , не сообщалось . Здесь мы сообщаем о пациенте, у которого печени и холестатический уровни фермента были повышены во тиоколхикозида терапии и вернулся к нормальной жизни после тиоколхикозид было прекращено. Постановление гепатотоксичности наблюдалось после отмены препарата и началом консервативные меры лечения. Объективной оценки причинности, основанной на Наранхо score<sup>4</sup> 6, показывают, что повреждение печени был связан с тиоколхикозида лечения.

58 -летний мужчина поступил в отделение неотложной помощи клиники с дискомфортом в животе , тошнота и желтоватым обесцвечивание склер . Общий анализ крови и гемостаза параметры были в норме . Биохимические результаты испытаний пациента были следующими: азот мочевины крови 30 мг / дл ( норма : от 0 до 40 мг / дл ) , креатинин 0,9 мг / дл ( норма : от 0,6 до 1,3 мг / дл ) , альбумин 3,7 мг / дл ( нормальный : от 3,5 до 4,5 мг / дл ) , лактатдегидрогеназы 320 ME / л ( нормальный : от 0 до 125 IU / L ) , общий билирубин 3,5 мг / дл ( нормальный : от 0,6 до 1,2 мг / дл ) с прямого билирубина 3 мг / дл ( нормальный : от 0,2 до 0,4 мг / дл ) и косвенный билирубин 0,4 мг / дл ( нормальный : от 0,4 до 0,8 мг / дл ) , щелочной фосфатазы 280 IU / L ( норма : от 64 до 160 ME / л ) , гамма-глутамилтранспептидазы 204 ME / L ( нормальный : от 20 до 64 ME / л ) , аланинаминотрансферазы 368 ME / л ( нормальный : от 0 до 54 ME / л ) , аспартатаминотрансферазы 346 ME / л ( нормальный : от 0 до 34 ME / л ) , в сыворотке амилаза 280 ME / л ( нормальный : от 0 до 250 ME / л ). Пациент не принимал, кроме тиоколхикозид наркотики и не употреблять алкоголь в то время. Вирусные serologies (гепатит А , В и С ; цитомегаловирус ; Эпштейна- Барр ; простого герпеса и ВИЧ ) , и все из тестов для аутоантител , характерных для аутоиммунных заболеваний печени были отрицательными. УЗИ брюшной полости и магнитно-резонансная холангиопанкреатография патологии не выявлено. Тиоколхикозид было прекращено, и печень, и холестатический ферменты начал снижаться, но полная нормализация биохимических показателей не была достигнута лишь 12 дней спустя.

### **Обсуждение**

DILI может быть определен как поражения печени, вызванного наркотиками или

растительных лекарственных средств, что приводит к ферментов печени аномалий. Диагноз Дили основана на исключении других возможных причин печеночной дисфункции и на тесной связи между приемом препаратов и наступлением болезни печени. В связи с методологическими трудностями, истинная распространенность Дили не известно, но появление примерно 14 случаев на 100 000 населения в год не поступало. Антибиотики, анальгетики и НПВП являются наиболее распространенными причинами DILI.1 тиоколхикозид полусинтетическое производное колхикозид который проявляет селективное сродство к гамма-аминомасляной кислоты и глицинергических receptors.5 тиоколхикозид используется как мышечный релаксант в лечении симптоматических спазмов и контрактуры в мышечных, ревматических и неврологических расстройств. Побочные эффекты от использования тиоколхикозид редко сообщается. Основные побочные эффекты тиоколхикозид являются тошнота, сонливость, астения, аллергия и вазовагальный reactions.2, 5 Колхицин, аналог колхикозид, также широко используется препарат, особенно при ревматических заболеваниях. Crosenzi др. al.6 показали, что в экспериментальных моделях, колхицин -индуцированной гепатотоксичности зависит от величины и состава потока соль желчной кислоты, пересекающего печень. Атас др.7 сообщили случаи четырех детей, которые представили с желудочно-кишечные симптомы, гепатотоксичность, кардиотоксичности и угнетения костного мозга после отравления колхицином. Тем не менее, не поступало ни одного случая гепатотоксичности в результате терапевтических доз либо тиоколхикозид или колхицина. В нашей пациента, сыворотка AST и ALT уровни были увеличены, когда пероральное тиоколхикозид вводили в дозе 8 мг / день. Через две недели после прекращения тиоколхикозид терапию, рычаг ферменты снизилась до нормального уровня. В связи с увеличением в сыворотке крови уровня аминотрансфераз при иницировании тиоколхикозид и их возвращения к нормальному уровню, когда препарат было прекращено, отрицательные серологические для острой вирусной инфекции, негативных тестов для аутоантител маркеров и исключения других наркотических средств или потенциально гепатотоксических агентов, мы считаем, что тиоколхикозид в терапевтических дозах может вызвать повреждение печени у некоторых пациентов. Насколько нам известно, это первый случай тиоколхикозид -индуцированной гепатотоксичности, которые были сообщены. Хотя эта токсичность происходит не часто, тиоколхикозид следует считать редким гепатотоксичными агент в клинической практике.

## Литература

- 1 отзыв статью: поражения печени медикаментозный в клинической практике. Бьорнссон E. Aliment Pharmacol Там . 2010; 32:3-13 . [ PubMed ]
- 2 . Janbroers JM . Обзор токсикологии, фармакодинамики и фармакокинетики тиоколхикозид, ГАМК -агонистов мышечный релаксант с противовоспалительным и обезболивающим действиями . Acta Там . 1987; 13:221-7 .3 . De Riu PL, Розати G, Sotgiu S, Sechi G. Эпилептические припадки после обработки тиоколхикозид . Epilepsia . 2001; 42:1084-6 . 10.1046/j.1528-1157.2001.0420081084.x [ PubMed ]
- 4 . Наранхо Калифорния, Бусто U, Продавцы EM, Шандор P, Руис I, Робертс E.A., и др. . Способ оценки вероятности побочных реакций . Clin Pharmacol Там . 1981; 30:239-45 . 10.1038/clpt.1981.154 [ PubMed ]
- 5 . Вольностей M, Murru L, Ботта P, Talani G, Sechi G, De Riu P, и др. . Мышечный релаксант тиоколхикозид является антагонистом функции рецептора ГАМК в центральной нервной системе. Нейрофармакология . 2006; 51:805-15 . 10.1016/j.neuropharm.2006.05.023 [ PubMed ]

6 . Кроченци Англии , Sisti, Пеллегрино JM , Рома МГ . Роль солей желчных кислот в колхицина -индуцированной гепатотоксичности. Последствия для гепатоцеллюлярной целостности и функции. Токсикология . 1997; 121:127-42 . 10.1016/S0300-483X (97) 00064-4 [ PubMed ]

7 . Атас В , Саксен Н, Тунчер О, Кирими Е, Акгюн С , Одобаş Д. Четверо детей с отравлением колхицина . Hum Опыт Toxicol. 2004; 23:353-6 . 10.1191/0960327104ht457sc [ PubMed ]