

Тизанидин. Достижения в фармакологии, терапии и создании лекарственных форм

Реферативный перевод

Источник: Journal of Pain Research 2024;17 1257–1271

Ling-Ling Zhu, Yan-Hong Wang, Quan Zhou

Миорелаксанты (МР) применяются в клинической практике для купирования мышечных спазмов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Повышенный тонус мышц часто сопровождается болевыми симптомами, поэтому одновременное назначение анальгетиков и МР терапевтически целесообразно. Комбинированное применение повышает эффективность лечения мышечных спазмов и позволяет снизить дозы лекарственных средств в мульти-модальной схеме обезболивания [1].

МР включают ряд структурно неродственных соединений, которые можно разделить на две основные категории: препараты для лечения спастичности (миорелаксанты центрального действия — баклофен, дантролен) и спазмолитические средства (каризопродол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, орфенадрин, хлорзоксазон). Эти препараты имеют разные показания, механизмы действия и набор побочных явлений. Понимание этих различий может улучшить выбор соответствующего препарата для оптимизации лечения конкретных пациентов. МР центрального действия воздействуют на спинной мозг или непосредственно на скелетные мышцы, снижая гипертонус мышц и непроизвольные спазмы. Эти препараты применяются при спастических состояниях, таких как церебральный паралич, рассеянный склероз и травмы спинного мозга. Спазмолитические средства подразделяются на бензодиазепины, подавляющие передачу на постсинаптические ГАМК нейроны, и небензодиазепиновые препараты, действующие на ствол мозга и спинной мозг.

Из всех МР необходимо выделить тизанидин и диазепам. Только эти два препарата одновременно обладают свойством антиспастичности

и спазмолитической активностью [2]. Диазепам — бензодиазепин длительного действия, обладающий следующими фармакотерапевтическими свойствами — седативное, снотворное, противотревожное, противоэпилептическое и миорелаксирующее. Диазепам не рекомендуется пожилым пациентам в связи с повышенной чувствительностью к бензодиазепинам и общим снижением скорости метаболизма у этой возрастной категории, что является серьезным ограничением к применению диазепам в клинической практике, в частности, в качестве МР [1].

В 2023 г. Американским гериатрическим обществом (AGS) были разработаны рекомендации потенциально ненадлежащего применения лекарственных средств для пожилых людей старше 65 лет (критерии Бирса). Все МР входят в список Бирса из-за холинергических нежелательных явлений (седация, риска падений и переломов), за исключением тизанидина и баклофена [3]. Баклофен не рекомендуется применять у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), учитывая повышенный риск развития энцефалопатии [3]. Из этого следует, что только тизанидин, агонист альфа-2-адренорецепторов центрального действия, является единственным МР, который подходит для включения в схемы терапии пожилых людей [4]. В данном обзоре освещены новейшие научные и клинические данные, расширяющие фармакотерапевтический потенциал тизанидина на основании анализа литературных данных в период в 2013 по 2023 гг. Поиск выполнялся в базах данных PubMed, Web of Science core collection, MEDLINE и Embase.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Рекомендуемая начальная доза тизанидина составляет 2 мг с интервалом между приемами 6–8 часов. Доза постепенно титруется и увеличивается на 2–4 мг раз в 1–4 дня до желаемого снижения мышечного тонуса. При отмене препарата дозу следует снижать медленно, чтобы минимизировать риск отмены, который может сопровождаться развитием гипертонии и тахикардии. Тизанидин с осторожностью применяется у пациентов с почечной недостаточностью или любыми нарушениями функции печени [4]. Совместное применение тизанидина с ингибиторами цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) (флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано из-за потенциального лекарственного взаимодействия, которое может повысить риск гипотензии и седации. Седация может усиливаться при приеме тизанидина с бензодиазепинами, опиоидами, трициклическими антидепрессантами [4]. Побочные эффекты тизанидина включают сонливость, сухость во рту, гипотонию, брадикардию, головокружение, утомляемость, слабость, галлюцинации, нарушение функции печени и гепатотоксичность [4].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТИЗАНИДИНА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МР

В таблице 1 приведены обобщенные данные сравнительных исследований безопасности МР.

Травма и делирий. Ретроспективное когортное исследование показало, что у пожилых людей, впервые начавших принимать баклофен, риск травм и делирия был значительно выше по сравнению с теми, кто начал принимать тизанидин для лечения мышечно-скелетной боли (отношение рисков = 1,54; 3,33 соответственно, $P \leq 0,001$) [5].

Энцефалопатия. В когорте, в которую вошли 16 192 пациентов, принимающих баклофен, и 9782 пациентов, принимающих тизанидин, было обнаружено, что прием баклофена *per os* связан с более высоким 30-дневным риском энцефалопатии по сравнению с тизанидином (коэффициент риска = 2,29) [6].

Передозировка опиоидов. На протяжении 30 дней наблюдения были получены следующие результаты — отношение рисков передозировки опиоидов по сравнению с циклобензаприном составило 2,52 для баклофена, 1,64 для каризопродола, 1,14 для хлорзоксазона / орфенадрин, 0,46 для метаксалона, 1,00 для метокарбамола и 1,07 для тизани-

Таблица 1. Результаты сравнительных исследований безопасности миорелаксантов*

Типы риска	Тип исследования	Пациенты	Описание сравнительных результатов
Травма и делирий	Ретроспективное когортное исследование	Пожилые люди с мышечно-скелетной болью, впервые начавшие лечение баклофеном (n = 12 101) или тизанидином (n = 6027)	Баклофен ассоциирован с более высоким риском травм и делирия по сравнению с тизанидином [5]
Энцефалопатия	Реальное когортное исследование	Пожилые люди, впервые получавшие лечение баклофеном (n = 2205), тизанидином (n = 1103) или циклобензаприном (n = 9708)	30-дневный риск развития энцефалопатии был выше при применении баклофена и циклобензаприна, чем тизанидина [6]
Передозировка опиоидов	Когортное наблюдательное исследование	Пациенты, проходящие длительную терапию опиоидами, начинают прием МР [т. е. баклофен (n = 136 650), каризопродол (n = 117 633), циклобензаприн (n = 552 649), метаксалон (n = 67 435), метокарбамола (n = 124 662), тизанидин (n = 214 838) и хлорзоксазон / орфенадрин (n = 32 152)]	Взвешенное отношение рисков передозировки опиоидами по сравнению с циклобензаприном составило 2,52 (баклофен), 1,64 (каризопродол), 1,14 (хлорзоксазон / орфенадрин), 0,46 (метаксалон), 1,00 (метокарбамола) и 1,07 (tizанидин) соответственно [7]
Падение и перелом	Реальное когортное исследование	Пожилые люди, впервые получавшие лечение баклофеном (n = 2205), тизанидином (n = 1103) или циклобензаприном (n = 9708)	Баклофен был связан с риском падений, сопоставимым с циклобензаприном, но более высоким, чем у тизанидина; риск переломов одинаковый для всех трех МР [8]
БА	Исследование случай-контроль	Жители общин с диагнозом БА в Финляндии (n = 70 718), сопоставляемые с контрольной группой без БА, по возрасту, полу и региону проживания (n = 282 858)	Тизанидин не связан с БА, тогда как кумулятивное воздействие орфенадрин увеличивает риск БА [9]
Гипотония	Ретроспективное когортное исследование	Взрослые пациенты, принимающие МР [tizанидин (n = 1626) или циклобензаприн (n = 5012)] вместе с сильным ингибитором CYP1A2 (ципрофлоксацином или флувоксамином)	В сочетании с сильным ингибитором CYP1A2 тизанидин был связан с более высокой вероятностью тяжелых (САД ≤ 70 мм рт. ст.) и более легких гипотензивных явлений (САД < 90 мм рт. ст.), чем циклобензаприн [10]

* БА — болезнь Альцгеймера; CYP1A2 — цитохром P450 1A2; САД — систолическое артериальное давление; МР — миорелаксанты.

дина, соответственно. Одновременное применение опиоидов и баклофена было связано с наибольшим и статистически значимым риском передозировки опиоидов ($P = 0,04$) [7].

Падение и перелом. Исследование когорты пожилых людей в условиях реальной клинической практики показало, что риск падения, связанный с баклофеном, сопоставим с циклобензаприном, но превышает риск, связанный с тизанидином. Частота случаев составляет 108,4 по сравнению с 61,9 на 1000 человеко-лет (1,68). Частота переломов приблизительно одинакова для всех МР [8].

Болезнь Альцгеймера (БА). Исследование случай-контроль подтвердило, что применение МР связано с риском БА. Анализ показал, что тизанидин не несет такого риска, тогда как кумулятивное воздействие орфенадрина связано с риском БА (отношение рисков 1,19) [9].

Гипотония. Chaugai и соавт. сравнили частоту эпизодов тяжелой гипотензии у пациентов, принимавших тизанидин и циклобензаприн в сочетании с мощными ингибиторами CYP1A2 (ципрофлоксацином или флувоксамином). В группе тизанидина наблюдалась более высокая частота тяжелой гипотензии, чем в группе циклобензаприна (2,03 % vs 1,28 %; отношение рисков = 1,60; $P = 0,029$) [10].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТИЗАНИДИНА

В таблице 2 обобщены новые и потенциальные возможности терапевтического применения тизанидина.

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Результаты рандомизированного клинического исследования подтвердили эффективность тизанидина для лечения боли после операции по поводу спондилодеза поясничного отдела позвоночника. Пациенты получали 4 мг тизанидина перорально или плацебо за 1 ч до операции и через 24 ч после нее. Группа тизанидина продемонстрировала значительно более низкую оценку боли через 24 и 48 часов и меньшее потребление морфина после операции по сравнению с плацебо ($P < 0,005$), при этом частота побочных эффектов между двумя группами была сопоставимой [12].

Общество по оценке и улучшению качества операционной помощи (Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement — SPAQI) разработало рекомендации по предоперационному применению обезболивающих препаратов. Например, тизанидин и баклофен можно принимать до опера-

ции, включая день операции, в то время как другие МР (метокарбамол, орфенадрин, метаксалон, циклобензаприн) можно принимать только в день операции [19].

Применение тизанидина per os в дозе 4 мг и прегабалина 100 мг за 90 мин до лапароскопической холецистэктомии значительно уменьшило послеоперационную боль в плече и потребность в анальгетиках [13].

Профилактическое применение тизанидина было эффективно в снижении интенсивности послеоперационной боли и потребности в опиоидных анальгетиках после двухчелюстной ортогнатической операции [14].

Пациенты, перенесшие пластику паховой грыжи, получали тизанидин per os в дозе 4 мг или плацебо за 1 ч до операции и два раза в день в течение первой послеоперационной недели. По сравнению с плацебо, добавление тизанидина к периоперационному обезболиванию продемонстрировало преимущества в показателях послеоперационной боли, потребности в анальгетиках, возвращении к повседневной деятельности и качестве жизни [15].

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

В исследовании, проведенном Pei и соавт., было показано, что тизанидин оказывает антиноцицептивное действие в модели нейропатической боли с щадящим повреждением нерва, ингибируя активацию сигнального пути TLR4/NF- κ B p65 и, следовательно, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [20]. Эффективность тизанидина у пациентов с нейропатической болью была оценена Semenchuk и соавт. у 23 пациентов, которые принимали тизанидин в дозе от 1 до 4 мг один раз в день в течение 7 дней. Далее следовало еженедельное увеличение дозы на 2–8 мг для достижения индивидуальной эффективной или максимально переносимой дозы, или максимальной дозы 36 мг в течение 8 недель. Средний недельный балл боли значительно снизился с 6,9 (исходный уровень) до 5,2 (конец 8-й недели). Качества нейропатической боли (интенсивная, острая, горячая, тупая, холодная, неприятная и глубокая) стали значительно менее выражены к концу 8-й недели по сравнению с исходным уровнем. У 15 пациентов (68 %) после терапии тизанидином выраженность болевого синдрома значительно уменьшилась. Авторы сделали вывод, что тизанидин может быть эффективным средством для лечения нейропатической боли, а также альтернативой для пациентов, плохо реагирующих на другие препараты [16].

Таблица 2. Клинические исследования, демонстрирующие новые и потенциальные терапевтические возможности тизанидина

Терапевтическое применение	Экспериментальная группа	Дозы	Результат
Превентивная анальгезия*	Пациенты в возрасте 35–70 лет, перенесшие операцию по поводу спондилодеза поясничного отдела позвоночника	4 мг тизанидина (n = 25), 4 мг клонидина (n = 25) или плацебо (n = 25) за 1 ч до операции	Тизанидин и клонидин продемонстрировали значительно более низкие показатели ВАШ через 2 и 4 ч после операции, а также уменьшение употребления морфина в течение 48 ч после операции без увеличения выраженности побочных эффектов [11]
Превентивная анальгезия*	Пациенты в возрасте 35–60 лет, перенесшие операцию по поводу спондилодеза	4 мг тизанидина (n = 25) или плацебо (n = 25) за 1 ч до операции и через 24 ч после нее	Прием тизанидина привел к значительному снижению болевых ощущений через 24 и 48 ч после операции, а также к снижению потребления морфина в течение 48 ч без увеличения выраженности побочных реакций [12]
Превентивная анальгезия*	Пациенты в возрасте 20–60 лет, перенесшие плановую лапароскопическую холецистэктомию	За 90 мин до начала анестезии пациенты получили 4 мг тизанидина (n = 25), или 100 мг прегабалина (n = 25), или чистую воду в том же объеме, что и плацебо (n = 25)	Тизанидин и прегабалин значительно уменьшили послеоперационную боль в плече (часто возникает после холецистэктомии) и потребность в опиоидных анальгетиках без осложнений [13]
Превентивная анальгезия**	Пациенты (средний возраст 25,4 лет), перенесшие двухчелюстную ортогнатическую операцию	За 1 ч до начала анестезии группа тизанидина (n = 30) получала 4 мг тизанидина, растворенного в 10 мл яблочного сока, группа плацебо (n = 30) получала обычный яблочный сок в том же объеме	Интенсивность боли через 3, 6, 12, 18 и 24 ч после операции и потребность в опиоидных анальгетиках были значительно ниже в группе тизанидина, чем в группе плацебо [14]
Превентивная анальгезия*	Взрослые пациенты, перенесшие операцию по удалению паховой грыжи	Тизанидин 4 мг per os (n = 30) или плацебо (n = 30) за 1 ч до операции и два раза в день в течение первой послеоперационной недели	Применение тизанидина позволило добиться значительно более низких показателей по шкале оценки боли через 6, 12 и 24 ч после операции и после выписки на 1, 2, 3 и 4 дни [15]
Нейропатическая боль***	Пациенты с нейропатической болью (средний возраст 59,5 лет) (n = 23)	От 1 до 4 мг тизанидина per os один раз в день в течение 7 дней, затем еженедельное увеличение дозы на 2–8 мг до достижения эффективной переносимой дозы или до максимальной дозы 36 мг в течение восьми недель	Тизанидин продемонстрировал некоторую эффективность при нейропатической боли в отсутствие группы контроля или плацебо [16]
Гастропротекторный эффект****	Пациенты в возрасте 18–70 лет с острой болью в пояснице	Фиксированная доза комбинации (ацеклофенак 100 мг плюс тизанидин 2 мг) (n = 101) или только ацеклофенак (100 мг) (n = 96) два раза в день per os в течение 7 дней	Ацеклофенак плюс тизанидин значительно превосходят ацеклофенак по снижению интенсивности боли, облегчению сгибания позвоночника на 3-й и 7-й дни, а также имеют лучшую общую оценку эффективности со стороны пациента и исследователя [17]
Гастропротекторный эффект*	Пациенты в возрасте 18–65 лет с острой болью в пояснице	Тизанидин (4 мг три раза в день) плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) (n = 51) или плацебо плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) (n = 54)	Комбинация тизанидина/ ибупрофена обладает значительно более высокой анальгетической эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ, чем плацебо/ ибупрофен у пациентов с умеренной и сильной болью ночью и в состоянии покоя, а также у пациентов с умеренным или сильным ишиасом после 3 и 7 дней лечения [18]

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

* Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

** Тройное слепое рандомизированное клиническое исследование

*** Открытое исследование

**** Двойное слепое, двойное фиктивное, рандомизированное, многоцентровое, сравнительное исследование

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Было обнаружено, что тизанидин может ингибировать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток остеосаркомы, одновременно стимулируя апоптоз. Цитотоксичность, индуцированная тизанидином, в клетках остеосаркомы может быть связана с сигнальным путем PI3K/AKT, поскольку уровни экспрессии p-AKT, p-mTOR и p-P70S6K снижались под воздействием тизанидина. Следовательно, тизанидин может быть эффективным терапевтическим средством для лечения остеосаркомы [21]. Есть все основания для проведения дальнейших исследований *in vivo*. Есть данные, что тизанидин по-

давляет пролиферацию и подвижность клеток рака легкого [22]. Zhu и соавт. наблюдали высокую терапевтическую эффективность агонистов α^2 -адренорецепторов, используемых в качестве монотерапии в моделях множественных опухолей. Комбинация цитотоксических препаратов в сочетании с агонистами α^2 -адренорецепторов продемонстрировала выраженный синергетический противоопухолевый эффект. α^2 -адренорецепторы участвуют в пролиферации, инвазии и апоптозе раковых клеток и, следовательно, агонисты α^2 -адренорецепторов могут существенно повысить эффективность терапии онкологических заболеваний [23].

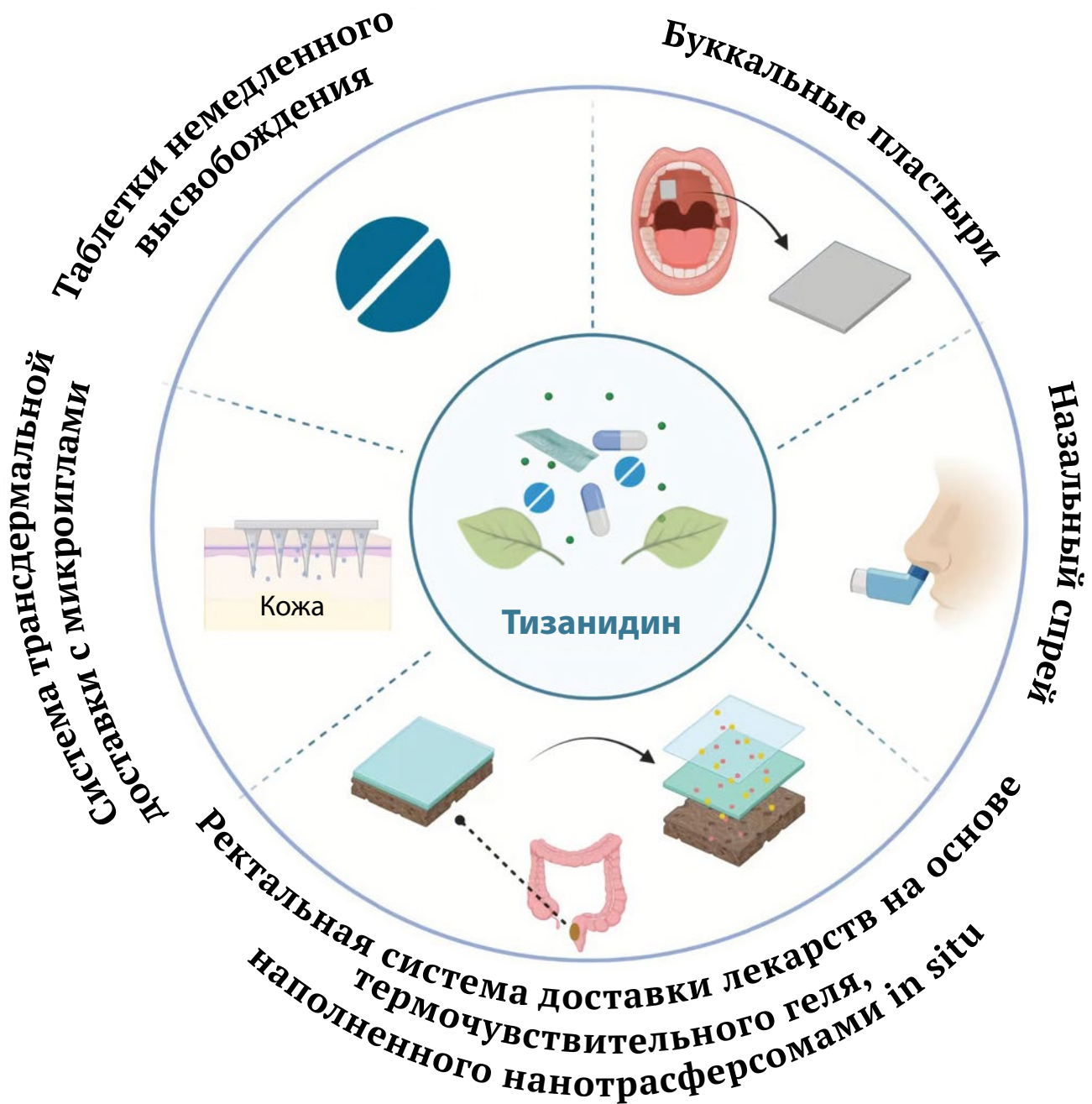


Рисунок. Лекарственные формы тизанидина

ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) активно назначаются для лечения боли, однако неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) вызывает озабоченность при длительном применении у пожилых пациентов. Было обнаружено, что добавление тизанидина к напроксену или кеторолаку усиливает противовоспалительное и антиноцицептивное действие НПВП, снижая частоту повреждений слизистых ЖКТ у крыс [24]. Rodriguez-Silverio и соавт. наблюдали синергетическое взаимодействие между кеторолаком и тизанидином в модели тепловой гипералгезии и гастропротекторную активность тизанидина против желудочного повреждения, вызванного кеторолаком у крыс [25].

В двух клинических исследованиях изучали гастропротекторную активность тизанидина в отношении потенциального повреждения ЖКТ на фоне применения НПВП. Pareek и соавт. оценили эффективность и безопасность фиксированной комбинации доз (ацеклофенак 100 мг плюс тизанидин 2 мг) по сравнению с одним ацеклофенаком (100 мг) два раза в день в течение 7 дней у пациентов с острой болью в пояснице (БП). Комбинация ацеклофенака и тизанидина была более эффективна, чем один ацеклофенак, и имела более благоприятный профиль безопасности [17].

В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами оценивалась эффективность и переносимость у пациентов с БП, тизанидина (4 мг три раза в день) плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) или плацебо плюс ибупрофен (400 мг три раза в день) в течение 7 дней. По сравнению с плацебо / ибупрофеном, комбинация тизанидин / ибупрофен оказалась более эффективной в лечении умеренной или тяжелой острой поясничной боли, при этом ее применение сопровождалось значительно меньшим количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ. Хотя у пациентов, принимавших тизанидин / ибупрофен, чаще наблюдалась сонливость, определенная седация, ассоциированная с улучшением сна, полезна для пациентов с выраженным болевым синдромом в пояснице [18].

Данные приведенных экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать вывод, что комбинированная терапия тизанидином и НПВП может стать новым подходом к лечению ноцицептивных / воспалительных состояний с лучшей переносимостью терапии со стороны ЖКТ.

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТИЗАНИДИНА

Новые лекарственные формы тизанидина разрабатываются для преодоления его низкой биодоступности при пероральном приеме (34–40 %) из-за интенсивного пресистемного метаболизма и, как следствие, необходимости частого приема по причине короткого периода полувыведения (2,1–4,2 ч). Эти факторы негативно влияют на приверженность пациентов лечению. На рисунке представлен обзор доступных на фармрынке и находящихся в разработке лекарственных форм тизанидина.

БУККАЛЬНЫЕ ПЛАСТЫРИ

Буккальные пластыри — это инновационная лекарственная форма, которая крепится к слизистой оболочке внутренней поверхности щеки (в защечную область), позволяя действующему веществу медленно растворяться и всасываться прямо в кровь, минуя пищеварительную систему, для оказания системного или местного действия. Исследования *in vivo* показали, что буккальные пластыри на основе азелата хитозана обладают примерно в 3 раза большей биодоступностью, чем пероральная форма. Эта система доставки может стать альтернативой пероральному тизанидину для снижения дозы и частоты приема [26].

El-Mahrouk и соавт. инкапсулировали тизанидин в гранулы хитозана лактата, сшитые триполифосфатом натрия, а затем интегрировали эти гранулы в пластину хитозана лактата для облегчения нанесения на слизистую оболочку щеки. Оптимизированная система доставки лекарственного средства обеспечивает хорошую адгезию к слизистой оболочке и не вызывает раздражения, что способствует улучшению фармакокинетических характеристик тизанидина. Рандомизированное перекрестное фармакокинетическое исследование показало значительное увеличение относительной биодоступности тизанидина у добровольцев, получавших новую лекарственную форму, по сравнению с таблетированной [27].

Zaman и соавт. разработали двухслойные мукоадгезивные пленки, содержащие тизанидин / мелоксикам, для буккального применения. Фармакокинетика буккальной пленки значительно улучшилась по сравнению со стандартным раствором, вводимой кроликам (т. е. мелоксикам высвобождался быстро, а затем в течение 8 ч происходил контролируемый выход тизанидина из пленок с замедленным высвобождением). Мукоадгезивные буккальные пленки обладают хорошими характеристиками — однородной толщиной, гладкой поверхностью, необходимой механической прочностью [28]

СИСТЕМА ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

Трансдермальная доставка с помощью дерматолога может быть перспективной стратегией повышения биодоступности тизанидина при лечении спазмов скелетных мышц. После предварительной обработки кожи дермальным роликом с микроиглами, концентрация препарата в плазме достигала пика в течение 3 ч после нанесения геля крысам и сохранялась в течение 24 ч. При нанесении препарата на необработанную кожу пик концентрации достигался только через 6 ч [29].

Хорошо известно, что трансдермальная доставка лекарств серьезно ограничена из-за наличия прочного барьера рогового слоя кожи, поэтому для достижения желаемой терапевтической концентрации препарата требуется метод усиления проникновения. Thakkar и соавт. разработали систему трансдермальной доставки тизанидина с помощью микроигл. Фармакокинетические исследования *in vivo* показали, что относительная биодоступность препарата в виде пластыря с микроиглами в 2,2 раза выше, чем у препарата для перорального применения, представленного на рынке [30].

Khalil и соавт. использовали аспазомы в качестве потенциального вектора для трансдермальной доставки тизанидина. Оптимизированная формула представляла собой нанодисперсные сферические стабильные везикулы с проницаемостью *ex vivo*, которые демонстрировали высокую биодоступность *in vivo*, по сравнению с формой *per os*. Несомненным преимуществом этой лекарственной формы является неинвазивность и безопасность для кожи [31].

НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ

Интраназальное введение может обойти порталный кровоток, улучшить биодоступность, снизить абсорбцию препарата и сократить время наступления терапевтического эффекта. Vitale и соавт. оценили фармакокинетический профиль назального спрея тизанидина по сравнению с пероральными таблетками у здоровых добровольцев. Интраназальная форма продемонстрировала линейные фармакокинетические характеристики и достигала максимальной концентрации почти в два раза быстрее [32]. Thakkar и соавт. разработали интраназальную ЦНС-специфическую систему доставки тизанидина. Оптимизированная форма обладает благоприятным профилем безопасности и действует на слизистой оболочке носа [33].

СИСТЕМА РЕКТАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

Moawad и соавт. разработали наноразмерные трансферсомы, наполненные тизанидином, для ректального введения. Трансферсомная система обладает высокой проницаемостью: степень инкапсуля-

ции составляла 52,39 %, а время контролируемого высвобождения — 8 ч. Система ректальной доставки увеличивает биодоступность тизанидина примерно в 2,18 раза. Конечный период полувыведения составляет почти 10 ч после ректального введения геля *in situ* по сравнению с пероральным введением раствора препарата. Инкапсуляция тизанидина в нанотрансферсомы преследует двойную цель: пролонгированное высвобождение и повышенная биодоступность, и поэтому может рассматриваться как перспективная система доставки лекарств для лечения спастичности [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тизанидин — представитель группы МР, обладающий доказанной эффективностью в снятии мышечных спазмов и выраженным обезболивающим действием при патологиях опорно-двигательного аппарата. Тизанидин обладает благоприятным профилем безопасности и является препаратом оптимального выбора для пациентов старшей возрастной группы. Исследования тизанидина продолжаются и в перспективе ожидается расширение спектра его терапевтических возможностей. А разработка инновационных лекарственных форм расширяет клинические возможности тизанидина.



Литература

- Zygmunt M, Sapa J. Muscle relaxants—the current position in the treatment of spasticity in orthopedics. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2015;17:423–430.
- Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T.* 2014;39:427–435. PMID: 25050056.
- By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics society 2023 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2052–2081.
- RxList [homepage on the Internet]. ZANAFLEX; 2022. Available from: <https://www.rxlist.com/zanaflex-drug.htm#indications>. Accessed October 3, 2023.
- Su Zhang VR, Niu F, Lee EA, et al. Safety of baclofen versus tizanidine for older adults with musculoskeletal pain. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2579–2584.
- Hwang YJ, Chang AR, Brotman DJ, Inker LA, Grams ME, Shin JI. Baclofen and the risk of encephalopathy: a real-world, active-comparator cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2023;98:676–688.
- Khan NF, Bykov K, Barnett ML, Glynn RJ, Vine SM, Gagne JJ. Comparative risk of opioid overdose with concomitant use of prescription opioids and skeletal muscle relaxants. *Neurology.* 2022;99:e1432 — e1442.
- Hwang YJ, Chang AR, Brotman DJ, Inker LA, Grams ME, Shin JI. Baclofen and the risk of fall and fracture in older adults: a real-world cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2024;72 (1):91–101.
- Rahkonen A, Taipale H, Koponen M, et al. The cumulative use of muscle relaxants and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide case-control study. *J Alzheimers Dis.* 2023;91:1283–1290.
- Chaugai S, Dickson AL, Shuey MM, et al. Co-prescription of strong CYP1A2 inhibitors and the risk of tizanidine-associated hypotension: a retrospective cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105 (3):703–709.
- Aezi G, Shafizad M, Firouzian A, Mirani A, Hassanzadeh Kiabi F. Effects of tizanidine and clonidine on postoperative pain after lumbar fusion surgery. *Interdiscip Neurosurg.* 2023;31:101680.
- Meskar H, Aezzi G, Kiyasari AZ, Shafizad M, Jalalian F, Alderraji M. The effect of tizanidine on postoperative pain management after lumbar fusion surgery. *Exp Appl Biomed Res.* 2023;24:49–56.

Полную версию списка литературы вы можете увидеть на сайте <http://logospress.ru>.

Подготовлено при поддержке АО «Сандоз».
RU2601221459