

Małgorzata Zaremba¹, Iwona Sarzyńska-Długosz²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Oddział Rehabilitacji Neurologicznej, II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Tyzanidyna – praktyczne rady dotyczące wyboru miorelaksantu. Czy wiemy już wszystko?

Wprowadzenie

Tyzanidyna, będąca pochodną imidazolin, jest działającym ośrodkowo lekiem rozluźniającym mięśnie szkieletowe (miorelaksantem). Uważa się, że mechanizm jej działania polega na pobudzeniu głównie ośrodkowych presynaptycznych receptorów α -adrenergicznych na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego. Tyzanidyna jest bowiem ośrodkowym agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych, wykazuje również powinowactwo do receptorów α_1 . Jest blisko spokrewniona z klonidyną, ale pomimo podobieństwa strukturalnego i biochemicznego ma w porównaniu z nią łagodny i przejściowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy [1]. W odróżnieniu od klonidyny dodatkowe efekty działania tyzanidyny są jednak mniej znane [2]. Jako miorelaksant zmniejsza opór mięśni towarzyszący ruchom biernym oraz wzmożone napięcie mięśni i hamuje skurcze kloniczne mięśni [3]. Nie wpływa natomiast bezpośrednio, tak jak inne miorelaksanty, na włókna mięśniowe i nie hamuje przewodnictwa w płytce nerwowo-mięśniowej. To pozwala na przyjmowanie leku i jednoczesne wykonywanie ćwiczeń rehabilitacyjnych, ponieważ nie ma utraty siły mięśniowej.

Tyzanidyna jest skuteczna zarówno w ostrych, bolesnych skurczach mięśni, jak i w przewlekłej

spastyczności pochodzenia ośrodkowego [4]. Do wskazań klinicznych do stosowania tyzanidyny należą [5]:

- skurcze mięśni towarzyszące zespołom bólowym kręgosłupa w odcinku szyjnym i lędźwiowym występującym w przebiegu zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa, dyskopatii czy po zabiegach operacyjnych. Warto nadmienić, że wśród dostępnych w Polsce miorelaksantów tylko trzy zostały zarejestrowane w terapii ostrych zespołów bólowych kręgosłupa – metokarbamol, tiokolchikozyd i właśnie tyzanidyna;
- wzmożone napięcie mięśniowe w chorobach neurologicznych, np. w przebiegu stwardnienia rozsianego, chorobach rdzenia kręgowego, po udarze mózgu oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Tyzanidyna bywa stosowana także poza zarejestrowanymi wskazaniami, gdzie jej skuteczność jest badana i udokumentowana oraz istnieją doniesienia potwierdzające jej zalety, nie będzie to jednak stanowić tematu niniejszego artykułu.

Właściwości tyzanidyny rozluźniającej mięśnie pomagają złagodzić ból, który towarzyszy skurczom mięśni lub wzmożonemu napięciu mięśniowemu. Efekt przeciwbólowy tyzanidyny jest wykorzy-

stywany w celu osiągnięcia synergizmu z innymi analgetykami w skojarzonej terapii bólu. Szerokie spektrum farmakologiczne tyzanidyny sprawia, że odkrywane są kolejne, mniej znane aspekty jej działania, które zostały szczegółowo opisane w dalszej części artykułu.

Potencjał przeciwbólowy i przeciwzapalny tyzanidyny

Pobudzenie receptorów α 2-adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym

Działanie antynocyceptywne tyzanidyny jest dobrze udokumentowane w licznych badaniach [2, 6–13]. Wiadomo, że szlaki noradrenergiczne odgrywają kluczową rolę w autonomicznym i centralnym pobudzeniu reakcji bólowej [14]. Tyzanidyna jako agonista receptorów α 2-adrenergicznych stymuluje ten rodzaj receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Z kolei aktywacja receptorów α 2-adrenergicznych prowadzi do zmniejszenia aktywności układu współczulnego, co skutkuje zmniejszeniem napięcia mięśniowego. Zmniejszając napięcie mięśni, tyzanidyna może łagodzić w pewnym stopniu ból związany ze skurczami mięśni i napięciem, np. w dolnym odcinku pleców [15–17].

Blokowanie przewodnictwa na poziomie interneuronów rdzenia kręgowego

Tyzanidyna działa również przeciwbólowo na poziomie rdzenia kręgowego. W doświadczalnym modelu bólu wywołanym przewlekłym niedokrwieniem nerwu kulszowego zaobserwowano znaczną ekspresję receptorów adrenergicznych α 1A, α 1D i α 2A oraz obniżoną ekspresję receptora α 2C-adrenergicznego w zwojach korzeni grzbietowych [18], co wskazuje na zaangażowanie receptora α 2B/C w działanie tłumiące sygnały bólowe [19]. Oddziaływanie na α 2B-adrenoceptory na poziomie rdzenia kręgowego prowadzi do hiperpolaryzacji błony presynaptycznej i hamuje uwalnianie pobudzających neuroprzekaźników, takich jak: asparaginian, glutaminian czy substancja P, odgrywających kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów bólowych. Tyzanidyna zmniejsza tym samym przewodnictwo polisynaptyczne na poziomie interneuronów rdzenia kręgowego, co skutkuje zmniejszeniem wzmożonego napięcia mięśni i złagodzeniem bólu [20, 21]. Potwierdzają to badania przedkliniczne, w których tyzanidyna podwyższała próg bólowy, a efekt ten nie był antagonizowany przez prazosynę (antagonistę receptora α 1) ani antagonistów receptora dla kwasu γ -aminomasłowego (*gamma-aminobuty-*

ric acid – GABA), jak również poprzez próby oddziaływania na inne neuroprzekaźniki zaangażowane w transmisję sygnałów bólowych (np. dopaminę, serotoninę) [15]. Tyzanidyna poprzez pobudzenie receptorów α 2-adrenergicznych hamuje również uwalnianie glutaminianu z aktywowanych komórek astrogleju na poziomie rdzenia kręgowego [21]. W modelach *in vitro* i *in vivo* bólu neuropatycznego, zapalnego i trzewnego udowodniono, że pobudzenie przez tyzanidynę receptorów α 2-adrenergicznych na poziomie rdzeniowym i obwodowym skutkuje działaniem antynocyceptywnym, antyhiperalgetycznym, antyalloodynicznym oraz przeciwzapalnym [2, 13, 15, 17, 20, 22–24].

Oddziaływanie sedatywne na OUN a walka z bólem

Tyzanidyna może oddziaływać na OUN, co potwierdzono w testach przedklinicznych. Spadek aktywności spontanicznej jest zależny od dawki [25], co stanowi odzwierciedlenie odpowiedzi uspokajającej (sedatywnej). Z reguły depresyjny wpływ tyzanidyny na OUN jest traktowany jako przejaw niepożądanego działania leku, gdyż może powodować senność, zawroty głowy, osłabienie i suchość w ustach, co ogranicza jej stosowanie u niektórych pacjentów [26–28]. Jeżeli tyzanidyna stosowana jest w mniejszych dawkach, zalecanych m.in. w celu łagodzenia bolesnych skurczów mięśni, to wymienione działania niepożądane nie występują lub mają zwykle charakter łagodny i przemijający [5]. W niektórych badaniach eksperymentalnych tyzanidyna w dawce 1,0 mg/kg m.c. nie powodowała żadnych objawów ze strony OUN, w tym senności [2]. W przypadku leczenia analgetycznego efekt sedatywny tyzanidyny może jednak stanowić jej dodatkową zaletę. Oprócz podstawowego działania przeciwbólowego tyzanidyna może w ten sposób poprawiać jakość snu pacjenta, co może się przełożyć na złagodzenie bólu poprzez zmniejszenie jego percepcji oraz zwiększenie tolerancji. Być może nie bez przyczyny tyzanidyna jest szczególnie zalecana w przypadku bólów spoczynkowych, nocnych, a także w bólu zapalnym, gdzie aktywność i nasilenie bólu pojawia się wcześniej nad ranem [29]. Sedatywny wpływ tyzanidyny mogą skutecznie ograniczać dodane do niej niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Zaobserwowano, że uspokajające działanie tyzanidyny nie występowało przy przyjmowaniu jej w dawce 0,1 mg/kg m.c. jednocześnie z naproksenem (5,34 mg/kg m.c.) lub ketorolakiem (0,5 mg/kg m.c.). Żaden z testowanych

NLPZ podawany w monoterapii, bez tyzanidyny, nie modyfikował spontanicznej aktywności zwierząt w żadnej z testowanych dawek [25].

Pobudzanie receptorów imidazolowych a działanie przeciwzapalne

Oprócz działania antynocycyptywnego tyzanidyna potęguje działanie przeciwzapalne NLPZ [2, 25]. Na podstawie obserwacji przeprowadzonych w modelu badawczym bólu zapalnego wydaje się, że interakcja między tyzanidyną a NLPZ nie wynika z oddziaływania farmakokinetycznego, gdyż nie odnotowano wpływu tyzanidyny na stężenie NLPZ [12]. Interakcja prawdopodobnie zachodzi na poziomie farmakodynamicznym w wyniku synergii różnych, wzajemnie uzupełniających się mechanizmów przebiegających zarówno na poziomie ośrodkowym, jak i obwodowym. Co istotne, działania antynocycyptywne obydwu kombinacji tyzanidyny z NLPZ były antagonizowane zarówno przez wcześniejsze podanie johimbiny (antagonisty receptora α_2 -adrenergicznego), jak i idazoksanu (mieszanego antagonisty receptora I2R/ α_2 -adrenergicznego) [25]. Wyniki sugerują tym samym, że oprócz oddziaływania na receptory adrenergiczne także wiązanie tyzanidyny z receptorami imidazolowymi (podtyp I2R) odpowiada za synergizm działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego tyzanidyny z NLPZ. Mechanizm działania tyzanidyny na inny podtyp funkcjonalnego receptora imidazolowego 1 (I1R) jest przedmiotem trwających badań i pozostaje nie do końca jasny. Pobudzanie receptorów imidazolowych IR1 w dogłowej, brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego, w obszarze kontroli obwodowego współczulnego układu nerwowego, zmniejsza jego aktywność. Układ współczulny odpowiada za reakcję „walcz lub uciekaj”. Jego nadmierna aktywność może się przyczynić do nasilenia bólu neuropatycznego, a oddziaływanie tyzanidyny z I1R może pomóc w normalizacji nadmiernego komponentu współczulnego. Receptory I1R są ponadto zaangażowane w regulację ciśnienia i przepływu krwi. Wpływ tyzanidyny na I1R skutkuje dodatkowo rozszerzeniem naczyń krwionośnych, zwiększeniem przepływu krwi do obszarów dotkniętych niedokrwieniem, a tym samym złagodzeniem bólu związanego z niedokrwieniem.

Receptory imidazolowe I1 i I2 odgrywają istotną rolę w stanach zapalnych [30, 31]. Przeciwzapalna odpowiedź ligandów receptora I2 jest prawdopodobnie spowodowana tłumieniem ekspresji mediatorów zapalenia, np. indukowalnej syntazy

tlenku azotu (*induced nitric oxide synthase* – iNOS) [32, 33]. Ustalono, że hamowanie syntezy cytokin prozapalnych odbywa się poprzez wpływ na szlak zapalny TLR4/NF- κ B [34]. Co więcej, tyzanidyna wykazuje podobne działanie przeciwzapalne do klonidyny, która – jak wykazano – wpływa także na liczbę komórek układu immunologicznego zaangażowanych w reakcję zapalną, np. makrofagów i limfocytów [35], a także ekspresję prozapalnego czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrotic factor* – TNF- α), który pobudza produkcję wolnych rodników i aktywuje liczne geny i białka, w tym iNOS oraz inne cytokiny zapalne [36].

Warto jednak podkreślić, że potrzebne są dalsze badania przedkliniczne i kliniczne, aby w pełni wyjaśnić interakcje tyzanidyny z receptorami imidazolowymi i ich dokładną rolę w leczeniu np. bólu neuropatycznego.

Podsumowanie

Przeciwbólowy i przeciwzapalny potencjał tyzanidyny jest efektem jej oddziaływania na receptory imidazolowe w połączeniu z jej właściwościami agonistycznymi w stosunku do receptorów α_2 -adrenergicznych. To połączenie działań może pomóc łagodzić wzmożone napięcie mięśni, zmniejszyć nadaktywność współczulną i bardziej kompleksowo modulować odczuwanie bólu z komponentem zapalnym. Tyzanidyna stosowana w terapii skojarzonej może potencjalizować efekty działania NLPZ, zmniejszając tym samym zapotrzebowanie na dodatkowe dawki leków przeciwbólowych [37]. W innym badaniu klinicznym Ketenci i wsp., wykazali, że stosowanie tyzanidyny (6 mg/dobę) w trakcie 5–7-dniowej terapii ostrego bólu lędźwiowo-krzyżowego zmniejszyło zapotrzebowanie na „ratunkowy” paracetamol [38]. Jeśli podobne działanie tyzanidyny potwierdzi się w stosunku do innych NLPZ, to terapia skojarzona z tyzanidyną może dawać dodatkowe korzyści terapeutyczne w leczeniu stanów zapalnych i bólu.

Gastroprotekcijny mechanizm działania tyzanidyny

Badania doświadczalne i kliniczne sugerują, że tyzanidyna może nie tylko poprawiać działanie przeciwbólowe/przeciwzapalne NLPZ, lecz także ograniczać działanie niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

Powszechnie wiadomo, że NLPZ są najczęściej stosowanymi lekami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi na świecie. Stosowane z dużą częstością przez

dłuższy czas powodują liczne działania niepożądane [39]. Najczęściej dotyczą one układu sercowo-naczyniowego oraz w dużej mierze układu pokarmowego i obejmują subiektywne dolegliwości występujące u 47–60% pacjentów, takie jak ból lub dyskomfort w jamie brzusznej, zgaga, dyspepsja, nudności i wymioty [40]. Szacuje się, że 12% pacjentów przerywa leczenie z powodu wymienionych dolegliwości [40–47]. Pacjenci w podeszłym wieku są w większym stopniu narażeni na występowanie tego typu działań niepożądanych NLPZ. Ponadto rodzaj zastosowanego preparatu, postać leku (tabletki dojelitowe, tabletki powlekane), wielkość dawki, czas trwania leczenia, politerapia stanowią istotne czynniki wpływające na ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [48]. Wśród NLPZ istnieją znaczne różnice pod względem możliwości wywołania takich niekorzystnych efektów, związane głównie ze zróżnicowanym stopniem ich powinowactwa do enzymu cyklooksygenazy 1 (COX-1).

Powszechnie znanym sposobem redukcji ryzyka powstania owrzodzenia przewodu pokarmowego jest stosowanie wraz z NLPZ tzw. terapii osłonowej w postaci leków hamujących wydzielanie kwasu solnego i wpływających na pH żołądka. W tym wskazaniu zastosowanie mają głównie inhibitory pompy protonowej (IPP) [49–51]. Jedną ze strategii ograniczania działań niepożądanych NLPZ jest również dodawanie innych leków o odmiennym mechanizmie przeciwbólowym (tzw. koanalgetyków), zapewniających na drodze synergii bądź addycji lepsze efekty przeciwbólowe, co pozwala na redukcję dawki poszczególnych komponentów przy zachowaniu skuteczności terapii. Zgromadzono znaczące dowody eksperymentalne i kliniczne sugerujące, że tyzanidyna podawana jednocześnie z NLPZ może dodatkowo wywierać działanie gastroprotektoryjne, zmniejszając dyskomfort żołądkowo-jelitowy i ryzyko utajonego krwawienia po NLPZ [37, 48, 52]. Zaletą terapii skojarzonej tyzanidyna + NLPZ w porównaniu z IPP czy famotydyną jest to, że tyzanidyna zmniejsza również ból, a oprócz działania analgetycznego jednocześnie ogranicza gastrotoksyczny wpływ NLPZ. W modelach doświadczalnych udowodniono, że kompleksowy gastroprotektoryjny mechanizm działania tyzanidyny polega prawdopodobnie na zmniejszaniu podstawowego i indukowanego wydzielania kwasu żołądkowego. Receptory α -adrenergiczne znajdują się w autonomicznym układzie nerwowym unerwiający przewód pokarmowy, a ich stymulacja wiąże

się z hamowaniem wydzielania żołądkowego i tłumieniem ruchów spontanicznych poprzez hamowanie włókien cholinergicznych nerwu błędnego [53]. Można zatem przypuszczać, że działanie żołądkowo-jelitowe tyzanidyny jest wynikiem stymulacji głównie receptorów α -adrenergicznych [2, 54–56]. Tyzanidyna nie hamowała obwodowo indukowanego wydzielania kwasu żołądkowego poprzez stymulację cholinergiczną lub histaminergiczną [55], ale hamowała centralnie indukowane wydzielanie kwasu, gdy była podawana domięśniowo lub systemowo [57]. W wyniku aktywacji centralnego α_2B -adrenoceptora zwiększa się przepływ krwi przez błonę śluzową, który m.in. powoduje zmniejszenie aktywności układu współczulnego i uruchomienie mechanizmów gastroprotekcji zależnych od nerwu błędnego, co może ograniczać powstawanie wrzodów [58, 59]. Wykazano, że zwierzęta otrzymujące NLPZ (ketorolak, naproksen) razem z tyzanidyną uzyskiwały do 40% redukcji owrzodzeń błony śluzowej żołądka w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie NLPZ [25]. Ponadto w badaniach wykazano, że w dawce 1,0 mg/kg m.c. tyzanidyna nie powoduje zmiany wyjściowego pH w żołądku, można zatem przypuszczać, że nie wpływa jak IPP na biodostępność innych leków [2].

Wpływ tyzanidyny na układ pokarmowy nie ogranicza się jednak wyłącznie do hamowania wydzielania kwasu żołądkowego. Na podstawie badań przeprowadzonych na modelach przedklinicznych stwierdzono, że tyzanidyna hamuje spontaniczne ruchy jelita krętego i żołądka [60, 61].

Tyzanidyna wpływa także korzystnie na zawartość glikoprotein żołądkowych poprzez pobudzenie żołądkowych i ośrodkowych receptorów α -adrenergicznych [40]. Podawana w dawce 10 mg/kg m.c. znacząco odwracała indukowane przez kwas acetylosalicylowy zmiany w zawartości glikoprotein (tj. zmniejszenie zawartości glikoprotein o wysokiej masie cząsteczkowej w błonie śluzowej żołądka i zwiększenie zawartości glikoprotein o niskiej masie cząsteczkowej w płynie żołądkowym) [56].

Można założyć, że tyzanidyna zmniejsza ryzyko gastropatii po NLPZ, szczególnie poprzez wymienione powyżej dwa mechanizmy: hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego i ochronę przed wywołanymi przez NLPZ zmianami zawartości glikoprotein w żołądku. Działanie antysekrecyjne i wpływ tyzanidyny na zawartość glikoprotein w żołądku mogą być efektami wspólnymi dla pozostałych agonistów receptorów α -adrenergicznych (efekt klasy), gdyż klonidyna podobnie zmniejsza wydzielanie kwasu

żołądkowego u ludzi [40]. Działanie przeciwydzielnicze (antysekrecyjne) tyzanidyny wykracza dalece poza błonę śluzową żołądka, gdyż jednym z częstych działań niepożądanych po podaniu tyzanidyny jest nadmierna suchość w jamie ustnej [62].

Wykorzystanie właściwości tyzanidyny w codziennej praktyce specjalisty neurologa i specjalisty rehabilitacji medycznej

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego u pacjentów ze spastycznie wzmożonym napięciem mięśniowym w chorobach neurologicznych przebiegających z uszkodzeniem ośrodkowego neuronu ruchowego, np. w stwardnieniu rozsianym, doustne leki miorelaksujące stosuje się w przypadku spastyczności uogólnionej [63, 64]. Dobór leku zawsze powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem objawów i schorzeń towarzyszących. Leczenie rozpoczyna się od monoterapii. Spośród preparatów dostępnych na polskim rynku jednym z częściej stosowanych leków pierwszego rzutu jest tyzanidyna, która wykazuje skuteczność zbliżoną do skuteczności baklofenu przy jednocześnie niższym odsetku działań niepożądanych [65]. Zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 2–6 mg/dobę i stopniowo, co 4–7 dni, zwiększa się ją do dawki skutecznej, kontrolującej objawy wzmożonego napięcia mięśniowego. Na ogół skuteczność tyzanidyny osiąga się przy 12–24 mg/dobę w 3–4 dawkach podzielonych. Maksymalna dawka dobową to 36 mg w 3–4 dawkach podzielonych. Dostępna jest też postać o przedłużonym działaniu, stosowana zazwyczaj w dawce 6–12 mg raz na dobę (maksymalnie 24 mg/dobę).

W codziennej praktyce lekarskiej staramy się dostosować godziny podania leku do indywidualnych potrzeb pacjenta. Częstym problemem chorych są kłopoty z wstaniem z łóżka w godzinach porannych wynikające ze wzmożonego napięcia mięśniowego. U takich chorych pierwszą dawkę leku można podać 30–45 minut przed porannym wstawaniem z łóżka. Jeśli u pacjentów występują problemy z zasypianiem, ostatnią dawkę leku należy przyjąć krótko przed udaniem się na spoczynek nocny w celu ułatwienia zasypiania – wykorzystujemy tu dodatkowe działanie uspokajające tyzanidyny. Znacznie bezpieczniej jest podawać lek w mniejszych dawkach, ale częściej (w sposób „miareczkowany”), aby uniknąć efektu z odbicia po przyjęciu jednorazowo dużej dawki [64].

Kolejnym ważnym problemem pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi są bolesne skurcze występujące zarówno u chorych ze spastycznością uogólnioną, jak i spastycznością ogniskową, które często pojawiają się w godzinach nocnych i istotnie zaburzają sen. Podanie tyzanidyny, która zmniejsza napięcie mięśniowe i redukuje liczbę skurczów, a jednocześnie jest lekiem o działaniu przeciwbólowym z komponentem sedatywnym, może być bardzo korzystne i ułatwić/umożliwić tym chorym efektywny wypoczynek nocny. U chorych ze spastycznością ogniskową leczonych toksyną botulinową, u których występują spazmy w godzinach nocnych, z reguły stosuje się lek miorelaksacyjny w jednorazowej dawce wieczornej – dobrym wyborem jest w tym przypadku tyzanidyna ze względu na jej wielokierunkowe działanie.

Ważną zaletą tyzanidyny wykorzystywaną w trakcie rehabilitacji chorych z zespołami bólowymi kręgosłupa jest możliwość stosowania razem z NLPZ. Pozwala to zmniejszyć dawki obu leków, a jednocześnie ograniczyć działania niepożądane. U osób z bólem w przebiegu procesu zapalnego tyzanidyna niejednokrotnie zapobiega konwersji bólu ostrego w ból przewlekły, skraca czas leczenia i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, dzięki swojemu działaniu gastroprotektoryjnemu.

Podsumowując – tyzanidyna to lek zmniejszający napięcie mięśni szkieletowych o jednoczesnym działaniu przeciwbólowym, który znajduje zastosowanie w wielu schorzeniach neurologicznych i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo

1. Coward DM. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology* 1994; 44 (11 Suppl. 9): S6-S10; discussion S10-S11.
2. Jain NK, Kulkarni SK, Singh A. Modulation of NSAID-induced antinociceptive and anti-inflammatory effects by alpha 2-adrenoceptor agonists with gastroprotective effects. *Life Sci* 2002; 70: 2857-2869.
3. Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 1997; 53 (3): 435-452.
4. Ghanavatan S, Derian A. Tizanidine. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): 2022: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519505/>.
5. ChPL preparat Siralud: file:///C:/Users/Maggie/Downloads/Charakterystyka-24788-2022-10-31-11047_A-2023-02-14%20(1).pdf
6. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2209-2215.

7. Smith TR. Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache* 2002; 42: 175-177.
8. Yancey JR, Sheridan R, Koren KG. Chronic daily headache: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2014; 89: 642-648.
9. Tanaka H, Fukuda I, Miyamoto A i wsp. [Effects of tizanidine for refractory sleep disturbance in disabled children with spastic quadriplegia]. *No To Hattatsu* 2004; 36: 455-460.
10. Talke P, Xu M, Paloheimo M i wsp. Effects of intrathecally administered dexmedetomidine, MPV-2426 and tizanidine on EMG in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 347-354.
11. Kroin JS, McCarthy RJ, Penn RD i wsp. Continuous intrathecal clonidine and tizanidine in conscious dogs: analgesic and hemodynamic effects. *Anesth Analg* 2003; 96: 776-782.
12. Patiño-Camacho SI, Lozoya-Moreno MG, Flores-Murrieta FJ i wsp. The pharmacokinetic profile of the combination of naproxen and tizanidine in rat. *Drug Dev Res* 2013; 74: 31-37.
13. Beltrán-Villalobos KL, Ramírez-Marín P, Cruz C i wsp. Coadministration of tramadol and tizanidine in an experimental acute pain model in rat. *Drug Dev Res* 2014; 75: 473-478.
14. Chapman CR, Bradshaw DH, Donaldson GW i wsp. Central noradrenergic mechanisms and the acute stress response during painful stimulation. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 1135-1142.
15. Nabeshima T, Matsuno K, Sugimoto A i wsp. Antinociceptive activity induced by tizanidine and alpha 2-adrenoceptors. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1453-1455.
16. Nabeshima T, Yamada S, Sugimoto A i wsp. Comparison of tizanidine and morphine with regard to tolerance-developing ability to antinociceptive action. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 835-841.
17. Leiphart J, Dills CV, Levy RM. Alpha2-adrenergic receptor subtype specificity of intrathecally administered tizanidine used for analgesia for neuropathic pain. *J Neurosurg* 2004; 101: 641-647.
18. Cheng HJ, Ma KT, Li L i wsp. Differential expression of alpha-adrenoceptor subtypes in rat dorsal root ganglion after chronic constriction injury. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2014; 34: 322-329.
19. Gyires K, Zádori Z, Shujaa N i wsp. Analysis of the role of central and peripheral alpha2-adrenoceptor subtypes in gastric mucosal defense in the rat. *Neurochem Int* 2007; 51: 289-296.
20. Ono H, Mishima A, Ono S i wsp. Inhibitory effects of clonidine and tizanidine on release of substance P from slices of rat spinal cord and antagonism by alpha-adrenergic receptor antagonists. *Neuropharmacology* 1991; 30: 585-589.
21. Fuchigami T, Kakinohana O, Hefferan MP i wsp. 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.
22. Ishizuki M, Yanagisawa M. Antinociceptive effects of tizanidine, diazepam and eperisone in isolated spinal cord-tail preparations of newborn rat. *Pain* 1992; 48: 101-106.
23. Rodríguez-Palma EJ, Castelo-Flores DG, Caram-Salas NL i wsp. Sex-dependent antiallodynic effect of α_2 adrenergic receptor agonist tizanidine in rats with experimental neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2022; 920: 174855.
24. Kawamata T, Omote K, Yamamoto H i wsp. Antihyperalgesic and side effects of intrathecal clonidine and tizanidine in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2003; 98: 1480-1483.
25. Patiño-Camacho SI, Déciga Campos M, Beltrán-Villalobos K i wsp. Low doses of tizanidine synergize the anti-nociceptive and antiinflammatory effects of ketorolac or naproxen while reducing of side effects. *Eur J Pharmacol* 2017; 805: 51-57.
26. Saper J, Lake AE, Cantrell DT i wsp. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002; 42: 470-482.
27. Saper JR, Winner PK, Lake AE. An open-label dose-titration study of the efficacy and tolerability of tizanidine hydrochloride tablets in the prophylaxis of chronic daily headache. *Headache* 2001; 41: 357-368.
28. Freitag F. Preventative treatment for migraine and tension-type headaches: do drugs having effects on muscle spasm and tone have a role? *CNS Drugs* 2003; 17: 373-381.
29. Rupiński R. Miorelaksanty w terapii ostrego bólu krzyża – tyzanidyna. *Lekarz POZ* 2020; 3: 223-226.
30. Head G, Mayorov D. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 17-32.
31. Thorn DA, Siemian JN, Zhang Y i wsp. Anti-hyperalgesic effects of imidazoline I2 receptor ligands in a rat model of inflammatory pain: interactions with oxycodone. *Psychopharmacology* 2015; 232: 3309-3318.
32. Regunathan S, Feinstein DL, Reis DJ. Anti-proliferative and anti-inflammatory actions of imidazoline agents. Are imidazoline receptors involved? *Ann NY Acad Sci* 1999; 881: 419-419.
33. Robich MP, Chu LM, Burgess TA i wsp. Effects of selective cyclooxygenase-2 and nonselective cyclooxygenase inhibition on myocardial function and perfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 122-130.
34. Pei W, Zou Y, Wang W i wsp. Tizanidine exerts anti-nociceptive effects in spared nerve injury model of neuropathic pain through inhibition of TLR4/NF- κ B pathway. *Int J Mol Med* 2018; 42: 3209-3219.
35. Romero-Sandoval EA, McCall C, Eisenach J. α_2 -adrenoceptor stimulation transforms immune responses in neuritis and blocks neuritis-induced pain. *J Neurosci* 2005; 25: 8988-8994.
36. Sud R, Spengler RN, Nader ND i wsp. Antinociception occurs with a reversal in alpha 2-adrenoceptor regulation of TNF production by peripheral monocytes/macrophages from pro- to anti-inflammatory. *Eur J Pharmacol* 2008; 588: 217-231.
37. 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 Znt Med Res* 1988; 16: 75-82.
38. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocholchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 764-770.
39. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications-balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 563-573.

40. Emre M. The gastroprotective effects of tizanidine: an overview. *Curr Therap Res* 1998; 59: 2-12.
41. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G i wsp. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-1021.
42. Bijlsma JWJ. Treatment of endoscopy-negative NSAID-induced upper gastrointestinal symptoms with cimetidine: an international multicentre collaborative study. *AZiment Pharmacol Tker* 1988; 2: 75-83.
43. Bjamason I, Zanelli G, Prouse P i wsp. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2: 711-714.
44. Menkes CJ. Safety considerations in prescribing NSAIDs. *JAMA SEA* 1989; 5 (Suppl. 3): 23-24.
45. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *BMJ* 1990; 300: 278-284.
46. Bijlsma JWJ. Treatment of NSAID-induced gastrointestinal lesions with cimetidine: An international multicentre collaborative study. *Aliment Pharmacol Z'her* 1988; 2: 85-96.
47. Clinch D, Banejee AK, Levy DW i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulceration. *J R Coll Phys London* 1987; 21: 183-187.
48. Zaremba M, Staniszevska A, Niewada M. Niesteroiowe leki przeciwzapalne – fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. *Choroby Serca i Naczyn* 2012; 9: 119-136.
49. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND i wsp.; NASA1 SPACE1 Study Group. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028-1036.
50. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ i wsp. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701-710.
51. Rostom A, Muir K, Dube C i wsp. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Health Patient Saf* 2009; 1: 47-71.
52. Woron J. Blaski i cienie powszechnie stosowanych inhibitorów pompy protonowej. *Med Dypl* 2023; 03.
53. Taha AS, McLaughlin S, Holland PJ. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with prostaglandin analogues. *Lancet* 1989; 8642: 52-53.
54. Muromatsu I, Kigoshi S. Tizanidine may discriminate between imidazoline receptors and alpha-2 adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 1992; 59: 457-459.
55. Maeda-Hagiwara M, Watanabe H, Kanaoka R i wsp. Reduction of centrally stimulated gastric acid secretion by tizanidine, a new imidazoline derivative, in anesthetized rats. *Arch Znt Pharmacodyn Ther* 1985; 277: 321-327.
56. Maeda-Hagiwara M, Watanabe H, Kanaoka R i wsp. Influence of clonidine and a new related imidazoline derivative (tizanidine) on rat gastric mucosa. *Pharmacology* 1986; 32: 109-113.
57. Watanabe K, Watanabe H, Maeda-Hagiwara M i wsp. Influence of a muscle relaxant, tizanidine, on gastric acid secretion and ulcers in the rat. *Folia Pharmacol Japan* 1983; 82: 237-245.
58. Gyires K, Zádori Z, Shujaa N i wsp. Analysis of the role of central and peripheral alpha2-adrenoceptor subtypes in gastric mucosal defense in the rat. *Neurochem Int* 2007; 51: 289-296.
59. Gyires K, Toth VE, Zadori ZS. Gastric mucosal protection: from the periphery to the central nervous system. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 319-329.
60. Takayanagi I, Konno F. Pharmacological actions of tizanidine, a centrally acting muscle relaxant on various smooth muscle organs. *Oyo Yakuj (Pkarmacometrics)* 1985; 29: 493-500.
61. Takayanagi I, Konno F, Kusunoki M. Some pharmacological effects of tizanidine on smooth muscle organs and alpha-2 adrenoceptor. *Gen Pharmacol* 1985; 16: 501-503.
62. Miettinen TJ, Ranto JH, Salonen MA i wsp. The sedative and sympatholytic effects of oral tizanidine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1996; 82: 817-820.
63. Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W i wsp. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym. Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Prz Neurol* 2019; 15: 191-217.
64. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P i wsp. [What is new in symptomatic MS treatment: part 2-gait disorder and spasticity]. *Nervenarzt* 2017; 88: 1428-1434.
65. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 513-562.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Zaremba
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych WUM
ul. Banacha 1B
02-097 Warszawa
e-mail: malgorzata.zaremba@wum.edu.pl