

معرفی داروی تیزانیدین

دکتر ویدا بهراد

مرکز اطلاعات دارویی و ثبت عوارض جانبی داروها، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

■ ساختمان شیمیایی

تیزانیدین یک شل‌کننده عضلانی است. دارو مشتقی از ایمیدازول با نام شیمیایی 2, 1, 3-benzothiazole-2-yl-amino-5-chloro-4-(2-imidazolin) است و از لحاظ ساختمانی غیروابسته به سایر داروهای شل‌کننده عضلات است.

■ مکانیسم اثر دارو

این دارو نظیر کلونیدین دارای خاصیت آگونیستی بر رسپتورهای α_2 پیش‌سیناپسی مرکزی است. با این وجود تنها $1/10$ تا $1/50$ کلونیدین سبب کاهش فشار خون می‌شود. دارو با کاهش تحریک نورون‌های بینابینی نخاع از آزاد شدن اسید آمینه‌های تحریکی جلوگیری

می‌کند. این اثر احتمالاً به واسطه اثرات آگونیستی دارو بر رسپتور α_2 آدرنرژیک پیش‌سیناپسی است. بر اساس شواهد حاصل از مطالعات حیوانی اثر شل‌کننده عضلانی، حاصل تاثیر دارو بر بازال گانگلیون (basal ganglia) به خصوص *substantia nigra* و *reticulata* و *entopeduncular nucleus* است.

■ فارماکوکینتیک

فراهمی زیستی دارو ۴۰ درصد است، زیرا دارو به میزان بالایی ابتدا متابولیزه می‌شود. غذا بر میزان جذب دارو تاثیری ندارد. حداکثر غلظت سرمی دارو پس از $1/5$ ساعت به دست می‌آید. پس از ۲ هفته مصرف دارو پاسخ درمانی مشاهده می‌گردد و حداکثر پاسخ دارویی پس از ۸ هفته

اسکلروز ۲۴ - ۱۷ میلی گرم است. جهت درمان سردردهای میگرنی مزمن، تیزانیدین با دوز ۲ میلی گرم سه بار در روز شروع می شود و سپس به ۴ یا ۶ میلی گرم سه بار در روز پس از ۲ هفته افزایش می یابد. حداکثر دوز مصرفی ۱۸ میلی گرم در روز است. بی ضرر بودن و کارایی مصرف این دارو در کودکان تعیین نشده است. تیزانیدین در حاملگی جز گروه C است.

■ ملاحظات فارماکوکینتیک

از آن جا که دارو به میزان زیادی (۹۵ درصد) در کبد متابولیزه می شود، از این رو، باید در بیماران با مشکل نارسایی کبدی پیشرفته با احتیاط زیاد مصرف شود و نیاز به کاهش دوز مصرفی روزانه وجود دارد. لازم است دارو در افراد مسن با احتیاط به کار رود. در بیماران با مشکل نارسایی کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۵ ml/min)، کلیرانس دارو بیش از ۵۰ درصد کاهش می یابد. بنابراین، طول اثر بیشتری از دارو قابل انتظار است و باید تجویز دارو با احتیاط و با دوز کمتری آغاز گردد.

■ توجهات

□ کنتراندیکاسیون

حساسیت نسبت به دارو

■ احتیاطها

نارسایی کبدی
فشار خون پایین، مصرف هم زمان با

حاصل می شود. دارو در چربی قابل حل بوده و به نظر می رسد وارد شیر هم می شود. پیوند دارو به پروتئین های پلاسما ۳۰ درصد است. دارو عمدتاً در کبد متابولیزه می شود و متابولیت فعال ندارد. داروی اصلی به میزان ۶۰ درصد از راه کلیوی و ۲۰ درصد از راه مدفوع دفع می شود. نیمه عمر حذف داروی اصلی ۲/۵ ساعت است و نیمه عمر حذف متابولیت های دارو ۴۰ - ۲۰ ساعت است.

■ کاربرد درمانی

مصرف این دارو در درمان اسپاسم عضلانی مورد تایید سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) است. این دارو در اسپاسم ناشی از ضایعات مغزی و یا نخاعی، اسپاسم بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز تجویز می شود. به علاوه، در بیماران مبتلا به سردردهای میگرنی مزمن نیز اثربخشی دیده شده، هر چند مصرف دارو به این منظور مورد تایید سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) نیست.

■ نحوه مصرف دارو

در افراد بالغ جهت درمان اسپاسم با دوز ۴ میلی گرم یک بار در روز شروع می شود. دوز دارو به تدریج ۴ - ۲ میلی گرم در روز افزایش می یابد تا به یک کاهش اسپاسم عضلانی با دوز قابل تحمل رسید. دوز مصرفی به صورت منقسم هر ۶ تا ۸ ساعت تجویز می شود. حداکثر دوز مصرفی روزانه ۳۶ میلی گرم در روز است. در مطالعات گوناگون متوسط دوز روزانه در درمان اسپاسم بیماران مبتلا به مولتیپل

داروهای کاهنده فشار خون، نارسایی احتقانی قلب، آریتمی قلبی، نارسایی کلیوی پیشرفته و مصرف هم‌زمان با داروهای جلوگیری کننده از بارداری.

■ عوارض جانبی

از عوارض جانبی دارو می‌توان به سرگیجه، خشکی دهان، خستگی، درد عضله و ضعف، اضطراب، بی‌خوابی در شب و خواب‌آلودگی در روز، سردرد، تهوع، اختلالات گوارشی، برادیکاردی و کاهش فشار خون اشاره کرد. هالوسیناسیون در موارد نادر رخ می‌دهد. بسیاری از عوارض جانبی دارو به دوز مصرفی بستگی دارد و با افزایش تدریجی دوز دارو کمتر رخ می‌دهد. افزایش آنزیم‌های کبدی و به ندرت هیپاتیت حاد در مصرف‌کنندگان دارو گزارش شده است به طوری که در بیماران با نارسایی شدید کبدی منع مصرف دارد. در افرادی که شک به هیپاتیت دارویی وجود دارد و افزایش آنزیم‌های کبدی به طور پیوسته دیده می‌شود، دارو باید قطع شود.

■ عوارض شایع

گیجی (۱۲ درصد)، بی‌قراری (۳ درصد)، خواب‌آلودگی (۲۸ درصد)، ضعف و سستی (۲۵ درصد)، اختلال در قدرت حرکات ارادی (۳ درصد)، تاریبندی (۳ درصد)، اختلال در صحبت (۳ درصد)، یبوست (۳ درصد)، خشکی دهان (۳۹ درصد)، استفراغ (۳ درصد)، کاهش فشار خون ملایم (۲۰ درصد) و افزایش آنزیم‌های کبدی (۳ درصد).

■ عوارض جدی

آنژین صدری، نارسایی قلب، انفارکتوس میوکارد (نادر)، هیپاتیت (نادر)، افیوژن پرده جنب (نادر) و سنکوپ (نادر).

■ تداخل‌های دارویی

داروهای ضدبارداری خوراکی سبب کاهش کلیرانس داروی تیزانیدین شده و خطر بروز عوارض جانبی ناشی از دارو وجود دارد. مصرف هم‌زمان الکل یا دیگر تضعیف‌کننده‌های دستگاه عصبی با داروی تیزانیدین سبب افزایش اثرات عصبی ناشی از دارو می‌شود.

ممکن است مصرف تیزانیدین با داروهای کاهنده فشار خون منجر به کاهش بیشتری در فشار خون بشود. احتمال برادیکاردی در مصرف هم‌زمان تیزانیدین با داروهای بتابلاکر یا دیگوکسین وجود دارد. باید در مصرف هم‌زمان این دارو با داروهای طولانی‌کننده فاصله QT احتیاط شود.

■ مواردی که لازم است در حین درمان

■ پیگیری شوند

- ۱- معاینات عصبی در بیماران با مشکل اسپاسم نظیر تونیسیتیه عضله، قدرت اعضا، رفلکس‌های عمیق تاندونی، وضعیت حسی، ارزیابی میزان ناتوانی در حرکات.
- ۲- اندازه‌گیری فشار خون و سرعت ضربان قلب.
- ۳- ارزیابی علائم ضعف، خشکی دهان،

نکرده‌اند. استفاده از داروی تیزانیدین در درمان سردردهای میگرنی مزمن که بیماران به سایر درمان‌های موجود پاسخ نداده‌اند، اثرات سودمندی داشته است.

خواب‌آلودگی و گیجی.
۴- آزمون‌های عملکرد کبدی و کلیوی، الکترولیت‌های سرم، شمارش گلبول‌های خون.
۵- سطح سرمی آمینوترانسفرازها در شروع درمان و سپس ۱، ۳ و ۶ ماه پس از آغاز درمان و سپس به طور متناوب هر چند ماه در طی درمان طولانی مدت.

منابع

1. 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.
2. De Graaf EM. Oosterveld M. Tjabbes T. A case of tizanidine-induced hepatic injury. *J Hepatol*. 1996; 25: 772-773.
3. Moufarrege G. Evan F. Carstens DD. Eosinophilic exudative pleural effusion after initiation of tizanidine treatment: a case report. *Am Acad Pain Med*. 2003; 4(1): 85-90.

یادآوری: علاقمندان به سایر منابع این مقاله می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس حاصل نمایند.

■ جایگاه درمانی

این دارو در درمان اسپاسم ناشی از صدمات عروقی مغزی یا نخاعی و مولتیپل اسکلروز کارایی مناسب دارد.
تیزانیدین دارویی بی‌خطری (safe) بوده و کارایی مشابه داروی بکلوفن دارد. میزان بروز عوارض جانبی آن در حد قابل قبول و مطلوب است. هر چند خواب‌آلودگی و ضعف با این دارو شایع است. به نظر می‌رسد دارو آلترناتیو مناسبی جهت درمان اسپاسم در بیمارانی باشد که به داروی بکلوفن جواب نداده و یا آن را تحمل

