

# Flupirtyna w leczeniu bólów krzyża

## *Flupirtine in management of low back pain*

Jacek Szechiński<sup>1</sup>, Tadeusz Styczyński<sup>2</sup>, Jerzy Świerkot<sup>1</sup>, Magdalena Szmyrka-Kaczmarek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. Jacek Szechiński

<sup>2</sup>Klinika Spondylo-Neurochirurgii i Neurologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Tadeusz Styczyński, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maślinski

**Słowa kluczowe:** bóle krzyża, flupirtyna.

**Key words:** low back pain, flupirtine.

### Streszczenie

Choć bóle w okolicy lędźwiowo-krzyżowej należą do najczęstszych dolegliwości, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarzy rodzinnych i reumatologów, dokładna przyczyna ich występowania jest często trudna do określenia. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zakażenia, choroby nowotworowe, reumatologiczne i neurologiczne. W farmakoterapii najbardziej pospolitych bólów w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, określanych jako niespecyficzne, mechaniczne, mięśniowo-szkieletowe, stosuje się leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, *myorelaxantia*, a u części chorych m.in. leki o działaniu przeciwdepresyjnym, opioidy i niektóre leki przeciwpadaczkowe. Rezultaty leczenia, szczególnie w bólach przewlekłych, nie zawsze są zadowalające, a poplekowe objawy niepożądane są znaczące, dlatego poszukuje się leków o innych mechanizmach działania. Flupirtyna jest nieopioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym, należy do nowej klasy związków selektywnie otwierających neuronalne kanały potasowe (*selective neuronal potassium channel opener* – SNEPO). Korzyści terapeutyczne ze stosowania flupirtyny wynikają z jej 3 głównych działań – przeciwbólowego, zmniejszającego napięcie mięśniowe oraz zapobiegającego przechodzeniu bólu w stan przewlekły.

Bóle w okolicy lędźwiowo-krzyżowej należą do najbardziej rozpowszechnionych dolegliwości, szczególnie w przypadku osób w wieku 30–60 lat. Są one najczęstszą przyczyną ograniczenia aktywności (w tym także zawodowej) i drugim jeśli idzie o częstość powodem porad lekarskich. Ogólne koszty związane z bólami krzyża oceniono w Wielkiej Brytanii na 6,5 mld funtów rocznie,

### Summary

Low back pain is commonly encountered in primary care practice and rheumatological practice but the specific cause often cannot be identified. Serious causes that need to be considered include infection, malignancy, rheumatologic diseases and neurologic disorders. The following drug groups principally can be applied for back pain: non-opioid analgesic (acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs), muscle relaxants, opioid analgesic, antidepressants. Another drug is flupirtine a centrally acting non-opioid analgesic. Flupirtine has a specific mode of action as selective neuronal potassium channel opener and shows analgesic, muscle tone normalisation properties and protects from pain chronification.

a w USA na 25–100 mld USD. Ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej nie jest nozologiczną jednostką chorobową, ale objawem wielu różnych chorób i stanów chorobowych wrodzonych i nabytych, uwarunkowanych organicznie lub związanych z napięciem psychicznym i zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Podstawowe źródło bólów w okolicy lędźwiowo-krzyżowej to

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Świerkot, ul. Wrocławska 36A, 55-012 Żerniki Wrocławskie, tel. +48 71 360 22 70, e-mail: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 31.05.2007 r.

choroby kręgosłupa różnej natury, m.in. zapalne, zwyrodnieniowe, urazowe, nowotworowe i metaboliczne. Najbardziej rozpowszechnione są bóle typu mechanicznego związane z przeciążeniem, mikrourazami układu ruchu kręgosłupa i wczesnym rozwojem zmian zwyrodnieniowych. U części chorych dochodzi do dalszych powikłań generujących bóle, np. destabilizacji powiązań międzysegmentarnych, przemieszczenia krążka międzykręgowego lub stenozы kanału kręgowego.

Przed podjęciem postępowania terapeutycznego należy zwrócić uwagę, czy nie występują sygnały ostrzegawcze, które sugerują, że przyczyny bólów krzyża mogą być inne niż przeciążenie i traumatyzacja zwyrodniałych elementów układu ruchu. Do takich sygnałów należą: przebyty uraz, gorączka, zmniejszenie masy ciała, bóle nocne nieustępujące w żadnej pozycji, przebyty nowotwór złośliwy, długotrwałe leczenie steroidami, zaburzenia zwieraczy pęcherza moczowego lub odbytu czy uszkodzenie unerwienia korzeniowego. W tych przypadkach konieczne jest przeprowadzenie dokładnych badań i wdrożenie postępowania przyczynowego.

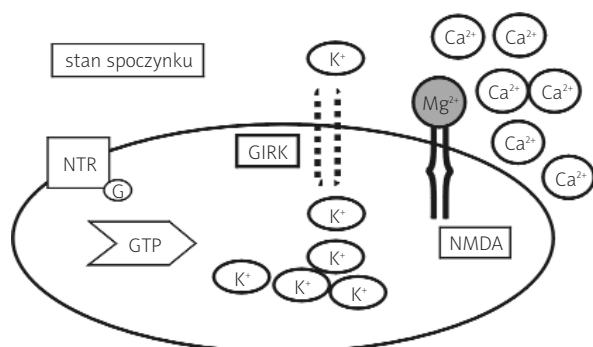
W leczeniu najbardziej pospolitych bólów w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, określanych jako niespecyficzne, mechaniczne, mięśniowo-szkieletowe, stosuje się leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, najczęściej z grupy niesteroidowych leków zapalnych (NLPZ). Ponieważ bólowi towarzyszy zwykle wzmożone napięcie mięśniowe i ograniczenie zakresu ruchów kręgosłupa, uzasadnione jest także podawanie leków z grupy *myorelaxantia*, które przyczyniają się do przerwania „błędnego koła” – ból-wzmożone napięcie mięśniowe-ból. W uporczywych bólach neuropatycznych oraz u chorych ze współistniejącymi objawami depresji stosuje się leki o działaniu przeciwdepresyjnym, a w bólach neuropatycznych także opioidy i niektóre leki przeciwpadaczkowe. Rezultaty leczenia, szczególnie w bólach przewlekłych, nie zawsze są zadowalające, a polekowe objawy niepożądane są znaczące [1–3].

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za nasilenie i przedłużanie się doznań bólowych oraz rozszerzenie się miejsca odczuwania bólu jest wystąpienie nadwrażliwości neuronów rdzenia kręgowego i wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego, nazywanej ośrodkową sensytyzacją. Ważną rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się ośrodkowej sensytyzacji odgrywa pobudzenie receptorów kwasu N-metylo-D-asparagowego (NMDA), przez uwalnianie w nadmiarze neuromediatory, głównie pobudzające aminokwasy (glutaminiany, asparaginiany) [4]. Proces powstawania bólu przewlekłego wiąże się także ze zmianami w budowie i funkcji komórki nerwowej – zjawisko to nazywa się plastycznością układu nerwowego. Podczas przewodzenia impulsów nerwowych w bólu przewlekłym przez aminokwasy pobudzające początkowo aktywowane są jedynie

receptory AMPA (wiążące kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy), co prowadzi do otwarcia zależnych od napięcia kanałów potasowych. Dochodzi do depolaryzacji błony komórkowej, a także hamowania białka G i zamknięcia niezależnych od napięcia kanałów potasowych (*G-protein activated inwardly rectifying K + channel* – GIRK). Powoduje to pogłębienie depolaryzacji. Jeśli bodźce drażniące nie ustępują, dochodzi do usunięcia jonów  $Mg^{2+}$  blokujących kanał jonowy związany z receptorem NMDA. Prowadzi to do aktywacji receptorów NMDA, w wyniku czego następuje napływ jonów wapniowych do komórki i dochodzi do dalszej depolaryzacji (ryc. 1.–2.).

Duży napływ jonów  $Ca^{2+}$  aktywuje enzymy wewnątrzkomórkowe powodujące uszkodzenie komórki (m.in. lipazy, proteazy, fosfolipazy) oraz kinazę białkową C, która na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego dodatkowo aktywuje napływ jonów wapniowych do komórki i nasila ekspresję genów. W wyniku tych procesów dochodzi do tworzenia nowych cząsteczek białek na matrycy genowej kwasu rybonukleinowego i powstawania nowych receptorów w błonie komórkowej. Zwiększa się liczba miejsc potencjalnej aktywacji komórki i narasta nadwrażliwość neuronów na najmniejsze stężenia neuromediatorów [4]. Zwiększona aktywacja NMDA może prowadzić ponadto do nadmiernego napięcia mięśni spowodowanego zwiększonym napływem jonów wapniowych i zwiększoną aktywacją neuronów wstawkowych. Zapobiegając aktywacji receptorów NMDA w sposób bezpośredni lub pośredni, można uzyskać zahamowanie powstawania bólu przewlekłego i zmniejszenie nadwrażliwości neuronów. Ten mechanizm działania wykazuje flupirtyna (*ethyl-N-[2-amino-6-(4-fluorophenyl)methylamino]pyridin-3-yl]carbamate*).

Flupirtyna jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Nie wykazuje działań niepożądanych, charakterystycznych dla leków narkotycznych (nie powoduje uzależnienia, nie prowadzi do rozwoju tolerancji, zapań, trudności w oddawaniu moczu, upośledzenia oddychania) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (m.in. uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, nefrotoksyczność). Wynika to ze specyficznego mechanizmu działania tego leku. Nie łączy się on bowiem z receptorami  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $5HT_1$ ,  $5HT_2$ , dopaminergicznymi, benzodiazepinowymi, opioidowymi, muskarynowymi ani nikotynowymi. Jego działanie nie może być zniesione poprzez podawanie naloksonu [5, 6]. Długo nie udało się ustalić mechanizmu działania flupirtyny. Na podstawie efektów działania wydawało się początkowo, że wiąże się ona z receptorem NMDA. Po wieloletnich badaniach okazało się, że należy do nowej klasy związków selektywnie otwierających neuronalne kanały potasowe.



### synapsa – zakończenie neuronu I

GIRK – związany z białkiem G receptor kanału potasowego  
 NMDA – receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego  
 GTP – glutamilo-trójfosforan  
 NTR – receptor neurotransmitujący związany z białkiem G

**Ryc. 1.** Synapsa – zakończenie neuronu I – stan spoczynku.

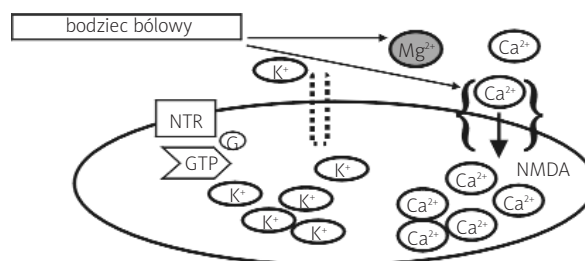
**Fig. 1.** Synapsis – resting potential in the neuron I.

Głównym miejscem działania flupirtyny są błony komórkowe komórek rogu tylnego rdzenia kręgowego. Jak wiadomo, impuls nerwowy jest przekazywany dzięki wywoływaniu w kolejnych komórkach nerwowych depolaryzacji. Szybkie przekazywanie impulsów nerwowych następuje, gdy błona komórkowa neuronów jest mocno spolaryzowana. Flupirtyna zmniejsza polaryzację błony poprzez nasilenie powolnego wypływu jonów  $K^+$  na zewnątrz komórki i dzięki temu stabilizuje potencjał spoczynkowy komórek. Dzięki stabilizacji błony komórkowej dochodzi stopniowo do „wykasowania” pamięci o bólu i zmniejszenia wrażliwości na ból.

Początkowo flupirtyna w stężeniach terapeutycznych aktywuje białko G – wewnątrzkomórkowe białko funkcjonalne, składające się z 3 podjednostek. Pozwala to na otwarcie niezależnych od napięcia kanałów potasowych [5, 6]. Dzięki temu błona komórkowa jest zdepolaryzowana lub polaryzacja jest utrzymywana na niskim poziomie, utrzymana jest również blokada receptorów kwasu NMDA przez jony magnezowe.

Flupirtyna nie wiąże się więc bezpośrednio z receptorami NMDA. Podczas jej stosowania dochodzi jednak pośrednio do zahamowania aktywności receptorów NMDA, a przez to zahamowany jest napływ jonów wapniowych do komórki (ryc. 3.) [6]. Korzyści terapeutyczne ze stosowania flupirtyny wynikają z jej 3 głównych działań:

1) przeciwbólowego – przez otwieranie kanałów potasowych niezależnych od napięcia i zmniejszenie napływu jonów wapniowych; dzięki temu dochodzi do stabilizacji potencjału spoczynkowego i komórka nerwowa staje się mniej podatna na bodźce bólowe [7],



### synapsa – zakończenie neuronu I

NMDA – receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego  
 GTP – glutamilo-trójfosforan  
 NTR – receptor neurotransmitujący związany z białkiem G

**Ryc. 2.** Bodziec bólowy powoduje odłączenie jonów magnezu, otwarcie kanału wapniowego i napływ jonów  $Ca^{2+}$  do wnętrza neuronu. Następuje depolaryzacja błony komórkowej i aktywacja procesu przewodzenia bólu przez neuron do wyższych struktur OUN.

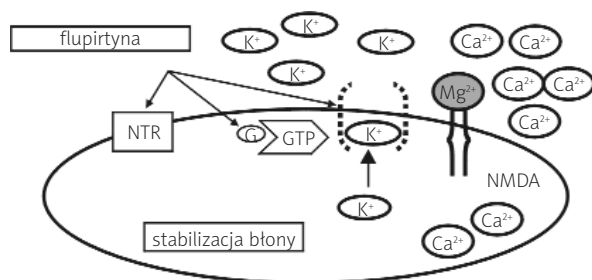
**Fig. 2.** Pain impulse causes clearing of  $Mg^{2+}$  ions, calcium channel opening and influx of  $Ca^{2+}$  ions into the cell. It courses cell membrane depolarisation and pain impulse transmission.

- zmniejszającego napięcie mięśniowe – poprzez zwiększony wychwyt jonów wapniowych przez mitochondria oraz zwiększenie potencjału błonowego mitochondriów i syntezy ATP; dzięki temu zostaje zahamowane przekazywanie pobudzeń do neuronów ruchowych przez neurony wstawkowe; neurony wstawkowe występują w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ich rola polega na łączeniu ze sobą innych neuronów w celu ich aktywacji lub hamowania,
- zapobiegającego przechodzeniu bólu w stan przewlekły lub jeżeli już taki stan istnieje, odwrócenie tego procesu i zmniejszenie wrażliwości na ból – jest to możliwe dzięki pośredniemu zablokowaniu receptorów NMDA [8].

Działanie przeciwdrgawkowe wiąże się także ze stabilizacją potencjału błonowego poprzez otwarcie kanałów GIRK. W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono wpływu flupirtyny na serce poprzez wpływ na kanały potasowe. Świadczy to o selektywnym otwieraniu tych kanałów tylko w komórkach nerwowych. O znaczeniu kanałów GIRK w powstawaniu bólu świadczy również to, że substancja P, będąca mediatorem bólu, hamuje GIRK [9].

Działanie flupirtyny obejmuje:

- aktywację kompleksu białka G,
- otwarcie niezależnych od napięcia kanałów potasowych,
- stabilizację potencjału spoczynkowego błony komórkowej („wykasowuje” pamięć bólu),



### synapsa – zakończenie neuronu I

NMDA – receptor kwasu *N*-metylo-*D*-asparginowego

GTP – glutamilo-trójfosforan

NTR – receptor neurotransmitujący związany z białkiem G

**Ryc. 3.** Flupirtyna powoduje odłączenie białka G od receptora NTR, które poprzez aktywację GTP wpływa na otwarcie neutronalnego kanału potasowego, co powoduje hipopolaryzację (stabilizację) błony komórkowej neuronu. Następuje zakończenie procesu napływu wapnia do komórki i zmniejszenie stężenia jonów  $Ca^{2+}$  wewnątrz neuronu. Aktywacja bólowa komórki nerwowej zostaje przerwana.

**Fig. 3.** Flupirtine induces protein G separating from NTR receptor, which activates inwardly rectifying  $K^+$  channels what results in hypopolarisation. The pain activation of neuronal cell is blocked.

- pośrednie zahamowanie receptorów NMDA,
- hamowanie powstawania bólu przewlekłego przez osłabienie zmian plastycznych w neuronach,
- zapobieganie przenikaniu  $Ca^{2+}$  do komórki,
- zahamowanie nadmiernego napięcia mięśni.

Obszerne, wieloośrodkowe badania kliniczne nad flupirtyną przeprowadzono w latach 1998–2000 [8].

### Tabela I. Przeciwwskazania do stosowania flupirtyny

**Table I.** Medical contraindications to therapy with flupirtine

nadwrażliwość na flupirtynę
zaburzenia w odpływie żółci (ryzyko encefalopatii wątrobowej)
nużliwość mięśni
poważne choroby wątroby
uzależnienie od alkoholu
ciąża, okres karmienia
wiek poniżej 18 lat

Objęły one 4501 chorych z bólami krzyża, w tym 2490 mężczyzn oraz 2011 kobiet, o średniej wieku 51,4 roku. Na ostry ból skarżyło się 2164 chorych (48,1%), pozostali cierpieli na nawracający i przewlekły (powyżej 3 mies.) ból krzyża. Nasilenie bólu oceniano w 4-stopniowej skali. Po pierwszym tygodniu leczenia uzyskano poprawę u 94,7% chorych, a po 4 tyg. leczenia u 98,6% chorych z ostrym bólem i u 94,3% chorych z bólem przewlekłym. Niepożądane objawy zaobserwowano tylko u 22 osób z całej grupy chorych (ok. 0,5%); były to – dolegliwości dyspeptyczne, biegunka, świąd, zawroty głowy i uczucie zmęczenia. U żadnego z chorych nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane. We wnioskach z badań stwierdzono, że flupirtyna jest lekiem z wyboru w bólach mięśniowo-szkieletowych, skutecznym zarówno w bólach ostrych, jak i w przewlekłych, przy bardzo dobrej tolerancji leku.

Flupirtyna była stosowana z dobrym skutkiem analgetycznym także w przypadku bólów pleców, bólów mięśniowo-powięziowych, napięciowych bólów głowy i bólów pooperacyjnych [10, 11]. Siła przeciwbólowego działania flupirtyny w dawce 100 mg jest porównywalna z działaniem 60 mg dihydrokodeiny lub 50 mg ketoprofenu [12].

Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych w krajach Europy Zachodniej (Niemcy, Włochy, Wielka Brytania) nad leczeniem flupirtyną różnych stanów chorobowych przebiegających z bólem i wzmożonym napięciem mięśniowym, należy stwierdzić, że lek ten jest szczególnie przydatny w objawowym leczeniu odkręgosłupowych bólów w okolicy lędźwiowo-krzyżowej z odruchowym przykurczem mięśni. Pewne nadzieje wiąże się także z możliwością zastosowania tego leku w leczeniu choroby Creutzfeldta-Jakoba oraz zmniejszenia bólu występującego w osteoporozie [13, 14].

Dawkowanie powinno być indywidualne. Najczęściej stosuje się dawkę 100 mg (1 kapsułka) 3–4 razy na dobę (okres półtrwania leku ok. 8 godz.). Maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg. U chorych powyżej 65. roku życia nie należy przekraczać dawki 200 mg/dobę, a u chorych z niewydolnością nerek lub hypoalbuminemią 300 mg/dobę. W razie przedawkowania należy prowadzić leczenie objawowe, ponieważ nie ma specyficznej odtrutki. Po podaniu doustnym ok. 90% flupirtyny jest absorbowane z przewodu pokarmowego i 84% wiąże się silnie z białkami osocza. Lek jest metabolizowany głównie w wątrobie (metabolit M1 ma 25% aktywności leku), a wydalany głównie z moczem. Duże stężenia są obserwowane w osoczu i ośrodkowym układzie nerwowym. Najważniejsze przeciwwskazania, interakcje lekowe oraz działania niepożądane przedstawiono w tabelach I–III.

Różniąc się od salicylanów, NLPZ i opioidów budowa oraz mechanizm działania leku sprawiają, że jest on

**Tabela II.** Najważniejsze interakcje leków z flupirtyną**Table II.** Drug interactions with flupirtine

Leki	Rodzaj interakcji
warfaryna	flupirtyna nasila działanie
zmniejszające napięcie mięśniowe	flupirtyna nasila działanie
uspokajające	flupirtyna nasila działanie
<b>paracetamol</b>	łączone podawanie z flupirtyną może zwiększyć aktywność aminotransferaz
karbamazepina	flupirtyna nasila działanie
diazepam	flupirtyna nasila działanie

dobrze tolerowany (pozbawiony wielu niepożądanych objawów powyższych leków) i tym samym uzupełnia asortyment leków jako bezpieczny preparat o właściwościach zarówno analgetycznych, jak i miotonolitycznych.

#### Piśmiennictwo

- Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 128-134.
- Bratton RL. Assessment and management of acute low back pain. *Am Fam Physician* 1999; 8: 2299-2308.
- Frymoyer JW, Cats-Baril WL. An overview of the incidences and costs of low back pain. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 263-271.
- Wordliczek J, Dobrogowski J. Patofizjologia bólu. *Farmakologia i kliniczne zastosowanie koanalgetyków*. W: Medycyna bólu. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 31-48: 360-361.
- Jakob R, Krieglstein J. Influence of flupirtine on a G-protein coupled inwardly rectifying potassium current in hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1333-1338.
- Kornhuber J, Bleich S, Wiltfang J, et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg<sup>2+</sup> block via activation of voltage independent potassium channels. *Rapid communication. J Neural Transm* 1999; 106: 857-867.
- Schuster G, Schwarz M, Block F, et al. Flupirtine: a review of its neuroprotective and behavioral properties. *CNS Drug Rev* 1998; 2: 149-164.
- Moore RA, Bullingham RE, Simpson S, et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55: 429-432.
- Stanfield PR, Nakajima Y, Yamaguchi K. Substance P raises neuronal membrane excitability by reducing inward rectification. *Nature* 1985; 315: 498-501.
- Wörz R, Muller Schwafe G, Stroehmann I, et al. Ruckenschmerzen: Leitlinien der medikamentösen Therapie. *MMW Fortschr Med* 1996; 35/36: 40-50.

**Tabela III.** Niepożądane działania flupirtyny  
**Table III.** Adverse events during therapy with flupirtine

Częstość	Rodzaj
bardzo częste (>10%)	uczucie zmęczenia
częste (1–10%)	zawroty, bóle głowy nudności, wymioty, brak łaknienia, dolegliwości dyspeptyczne, zaburzenia snu, napady pocenia się, depresja, niepokój, drżenie, suchość błon śluzowych
pojedyncze przypadki (0,1–1%)	stany splątania, zaburzenia widzenia, reakcje alergiczne
bardzo rzadkie (<0,01%)	zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zapalenie wątroby (częściej obserwowane w przypadku podawania z paracetamolem)

- Wörz R. Langzeitbehandlung mit Flupirtin. *Schmerz* 2000; 14: 29-32.
- Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle. *Progress in medicine. Special print. Originallien* 2003; 121:
- Otto M, Cepek L, Ratzka P, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-718.
- Ringe JD, Miethe D, Pittrow D, Wegscheider K. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 496-502.