

Robert Rupiński

Rheuma Medicus, Warszawa

Miorelaksanty w terapii ostrego bólu krzyża – tyzanidyna

Ostry ból krzyża – problem kliniczny i społeczny

Ból krzyża (ból krzyżowo-lędźwiowy, lumbago, ang. *low back pain*) to ból i związane z nim zwiększone napięcie mięśni (sztywność) w grzbietowej części ciała (od poziomu dwunastego żebra do fałdów pośladkowych) trwające przynajmniej jeden dzień. Ból może być ograniczony do kręgosłupa i mięśni przykręgosłupowych bądź może promieniować do jednej lub obu kończyn dolnych. Ustalono czynniki ryzyka wystąpienia lub nawrotu ostrego bólu krzyżowo-lędźwiowego (tab. 1). Nie wykazano przy tym wpływu warunków pogodowych na częstość występowania ostrego bólu krzyża, a u ok. 1/3 pacjentów nie stwierdza się jakiegokolwiek czynnika wyzwalającego [1].

W zależności od długości utrzymywania się objawów klinicznych wyróżniono ból krzyża ostry (do 6 tygodni), podostry (od 6 tygodni do 3 miesięcy) oraz przewlekły (powyżej 3 miesięcy).

Ostry ból krzyżowo-lędźwiowy stanowi poważny problem społeczny i ekonomiczny. Szacuje się, że w zbliżonej do polskiej populacji niemieckiej u ok. 70% dorosłych (18.–74. rok życia) wystąpi przynajmniej jeden epizod bólu krzyża w ciągu roku [2]. Nawroty dolegliwości występują stosunkowo często (47–54%), co jest przyczyną po-

wtarzających się okresów niezdolności do pracy (33%) [3].

W 90% przypadków obserwuje się tzw. niespecyficzny ból krzyżowo-lędźwiowy, w którym za pomocą dostępnych badań obrazowych (RTG, TK, MR) nie udaje się zidentyfikować przyczyny dolegliwości. Jest on związany ze zmianami zwyrodnieniowymi oraz przeciążeniami kręgosłupa lub otaczających tkanek miękkich. U ok. 10% pacjentów wykrywa się natomiast poważne przyczyny organiczne, wymagające diagnostyki i leczenia przyczynowego. Podejrzenie przyczyny organicznej nasuwa występowanie objawów alarmowych, nazwanych zwy-

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia lub nawrotu ostrego bólu krzyża

praca fizyczna (podnoszenie ciężkich przedmiotów)
długotrwałe pozostawanie w niewygodnej (przymusowej) pozycji
pozycja siedząca (powyżej 5 godzin dziennie)
niska aktywność fizyczna
więcej niż dwa epizody ostrego bólu krzyża w przeszłości
palenie tytoniu
otyłość
zmęczenie
depresja

Tabela 2. „Czerwone flagi” w zespołach bólowych krzyżowo-lędźwiowych

Podejrzanie przyczyny organicznej			
Złamanie kompresyjne kręgu	Guz (choroba nowotworowa)	Infekcja	Uszkodzenie (ucisk) korzeni nerwów
<ul style="list-style-type: none"> • duży uraz (np. wypadek komunikacyjny) • mały uraz u osoby starszej lub z rozpoznaną osteoporozą (nawet kichnięcie lub kaszel) • przewlekła steroidoterapia, trwająca powyżej 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 50. roku życia • wywiad choroby nowotworowej • objawy ogólne* • bóle nocne • nasilanie się bólu w pozycji pionowej 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy ogólne* • bóle nocne • wywiad infekcji bakteryjnej • zabiegi na kręgosłupie • immunosupresja • przyjmowanie narkotyków <i>i.v.</i> • podróże egzotyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • zespół ogona końskiego (niedowład kończyn, zaburzenia czucia, zaparcia, niemożność oddania moczu, promieniujące bóle krzyża) • segmentalne zaburzenia czucia (parestezje) i osłabienia mięśni • zaburzenia zwieraczy (nieprzyjęcie moczu lub stolca)

*nocne poty, niezamierzony ubytek > 10% masy w okresie < 6 miesięcy

czasowo „czerwonymi flagami” (tab. 2) [4]. W ostrym, trwającym do 6 tygodni bólu krzyża przy braku „czerwonych flag” w wywiadzie nie zaleca się wykonywania jakichkolwiek badań obrazowych [5].

„Żółte flagi” w ostrych bólach krzyża

W przebiegu ostrego bólu krzyża równie ważne jak „czerwone” są także tzw. „żółte flagi”. Mianem tym określa się dane z wywiadu, które stanowią złe czynniki rokownicze co do pełnego wyleczenia (tab. 3) [2]. Stwierdzenie ich u konkretnego pacjenta istotnie zwiększa ryzyko przejścia bólu ostrego w przewlekły (chronifikacja dolegliwości bólowych). Ma to podstawowe znaczenie dla chorego, ponieważ ostry, niespecyficzny ból krzyża zwykle dobrze odpowiada na leki pierwszego wyboru – niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i leki rozluźniające mięśnie szkieletowe (miorelaksanty). Ból przewlekły jest znacznie trudniejszy w leczeniu, stanowi oprócz patologii samego kręgosłupa oddzielną jednostkę chorobową wymagającą specyficznej terapii. W przewlekłym bólu krzyżowo-lędźwiowym NLPZ i miorelaksanty nie są wystarczająco skuteczne – często sięgamy wówczas dodatkowo po leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (opioidy, leki przeciwdepresyjne, w przypadku bólu

Tabela 3. „Żółte flagi” w ostrych bólach krzyża

nieprawidłowe przekonania dotyczące bólu pleców
zaniechanie aktywności fizycznej
pasywne formy leczenia
uczucie strachu/lęku związane z chorobą
brak wsparcia socjalnego
niska satysfakcja z pracy
zaburzenia emocjonalne
depresja

neuropatycznego – gabapentynoidy takie jak pregabalina i gabapentyna).

Spośród wymienionych w tabeli 3 „żółtych flag” pierwsze trzy wydają się szczególnie istotne w kontekście planowania skutecznej terapii.

Obowiązkiem lekarza prowadzącego jest wyjaśnienie pacjentowi przyczyny choroby, w tym jej zazwyczaj łagodnego, samoograniczającego się przebiegu (w większości całkowite ustąpienie dolegliwości w ciągu 2–6 tygodni) [6]. Walka z fałszywymi przekonaniami dotyczącymi zespołów bólowych kręgosłupa zmniejsza lęk towarzyszący bólowi oraz wpływa na poprawę zaufania w relacji pacjent–lekarz.

Najczęstszym błędem popełnianym w terapii ostrego bólu krzyża jest zalecanie unieruchomienia w łóżku. Pacjent powinien być cały czas zachęcany do podejmowania dostosowanej do aktualnych możliwości aktywności fizycznej.

Od początku leczenia należy łączyć metody nefarmakologiczne (utrzymanie aktywności, edukacja pacjenta, ciepłe okłady, masaż) ze skutecznym leczeniem farmakologicznym polegającym na stosowaniu odpowiedniej dawki NLPZ wraz z miorelaksantem [7]. Takie multimodalne podejście do farmakoterapii istotnie skraca czas do odzyskania pełnej ruchomości kręgosłupa, a zatem przyspiesza możliwość podjęcia rehabilitacji czy powrót do normalnej aktywności zawodowej. Jednocześnie łączenie leków o różnych mechanizmach działania (NLPZ – działanie obwodowe, miorelaksanty – działanie ośrodkowe) umożliwia redukcję stosowanych dawek, co przekłada się m.in. na zmniejszenie ryzyka potencjalnych działań niepożądanych.

Miejsce tyzanidyny w leczeniu ostrego bólu krzyża

Tyzanidyna jest przedstawicielem leków rozluźniających mięśnie szkieletowe (miorelaksantów) i ośro-

kowym agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych. Zmniejsza napięcie mięśniowe poprzez zwiększenie hamowania presynaptycznego motoneuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Nie wpływa bezpośrednio na włókna mięśniowe i nie hamuje przewodnictwa w płycie nerwowo-mięśniowej [8]. Zastosowanie miorelaksantów w połączeniu z NLPZ jest przykładem nowoczesnego, wielokierunkowego podejścia do leczenia ostrego bólu krzyża, które zwiększa skuteczność i skraca czas terapii. Z dostępnych w Polsce miorelaksantów tylko trzy zostały zarejestrowane w terapii ostrych zespołów bólowych kręgosłupa – metokarbamol, tiokolchikozyd i tyzanidyna [8–12]. Podobnie jak w przypadku NLPZ skuteczność poszczególnych leków rozluźniających mięśnie szkieletowe jest porównywalna i w dużej mierze zależna od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Wśród miorelaksantów działających ośrodkowo tyzanidyna zajmuje jednak miejsce szczególne:

- jest najnowszym wprowadzonym do użycia lekiem z tej grupy (rejestracja w USA – listopad 1996 r.) [13],
- jest najczęściej przepisywanym miorelaksantem na rynku (89. miejsce na liście leków najczęściej stosowanych w USA, ponad 9 mln recept w 2017 r.) [14],
- ma najszersze wskazania rejestracyjne (tab. 4).

W kilku randomizowanych badaniach klinicznych wykazano skuteczność tyzanidyny w terapii ostrego bólu krzyża. Połączenie tyzanidyny (3 razy 4 mg/dobę) z ibuprofenem (3 razy 400 mg/dobę) okazało się skuteczniejsze w redukcji bólu niż sam ibuprofen już w 3. dobie leczenia [15]. Dotyczyło to w szczególności pacjentów, którzy odczuwali silne bóle w spoczynku i nocą oraz ze współistniejącymi objawami rwy kulszowej. Podobne wyniki uzyskano w polskim badaniu oceniającym skuteczność leczenia

tyzanidyną (6 mg/dobę) w połączeniu z ketoprofenem (2 razy 50 mg/dobę) w porównaniu z samym ketoprofenem (2–3 razy 50 mg/dobę) u 315 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu zespołów bólowych kręgosłupa [16]. Skojarzenie tyzanidyny z NLPZ powodowało szybsze ustępowanie bólu (częściowe w 2. dobie, całkowite w 4. dobie; grupa kontrolna – częściowe w 3. dobie, całkowite w 7. dobie leczenia). Jednocześnie tyzanidyna okazała się lekiem o wysokim bezpieczeństwie stosowania – działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 6% pacjentów i były przemijające (w grupie kontrolnej > 13%).

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez zespół, którym kierował Ketenci, porównano tyzanidynę (6 mg/dobę) z tiokolchikozydem (2 razy 8 mg/dobę) w trakcie 5–7-dniowej terapii ostrego bólu lędźwiowo-krzyżowego [17]. Wykazano równoważność obu miorelaksantów przejawiającą się zbliżoną redukcją bólu oraz zmniejszeniem zapotrzebowania na „ratunkowy” paracetamol. Obniżenie dawki paracetamolu, leku uważanego obecnie za mało skuteczny w terapii bólu krzyża, potwierdza ponadto obserwowany w badaniach na zwierzętach własny efekt przeciwbólowy tyzanidyny [18]. Na marginesie należy przypomnieć, że tyzanidynę można stosować bez ograniczenia czasowego, podczas gdy maksymalny czas terapii tiokolchikozydem został ustalony na 7 dni.

We wspomnianych badaniach klinicznych tyzanidyna okazała się lekiem bardzo dobrze tolerowanym. Trzeba jednak pamiętać, że stosowana w wyższych dawkach (powyżej 12 mg/dobę) może powodować senność, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, bradykardię oraz obniżenie ciśnienia tętniczego. U ok. 2% pacjentów leczonych tyzanidyną w połączeniu z inhibitorami CYP1A2 ze względu na wzrost stężenia leku we krwi odnotowano istotną klinicznie hipotonię [19]. Stąd

Tabela 4. Wskazania rejestracyjne dla dostępnych w Polsce miorelaksantów o działaniu ośrodkowym [8–12]

Wskazanie (wg ChPL)	Miorelaksant				
	Baklofen	Metokarbamol	Tiokolchikozyd	Tolperyzon	Tyzanidyna
bolesne skurcze mięśni w ostrych zespołach szyjnych i lędźwiowych	–	+	+	–	+
bolesne skurcze mięśni po leczeniu operacyjnym (np. kręgosłupa, biodra)	–	+	–	–	+
zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych (np. stwardnienie rozsiane)	+	–	–	–	+
zwiększone napięcie mięśni po udarze mózgu	+	–	–	+	+

też wynika konieczność zachowania ostrożności w leczeniu tyzanidyną u pacjentów przyjmujących fluorochinolony (cyprofloksacyna), fluwoksaminę, amiodaron, famotydynę, tiklopidynę, acyklowir oraz doustne środki antykoncepcyjne. Należy również podkreślić, że częstość i nasilenie działań niepożądanych w przypadku tyzanidyny są porównywalne z metokarbamolem i tiokolchikozidem, a istotnie mniejsze niż dla baklofenu oraz tolperyzonu [20]. Nie zaleca się na przykład łączenia NLPZ z chlorowodorkiem tolperyzonu ze względu na bardzo częste reakcje nadwrażliwości, z których 30% związane jest właśnie ze stosowaniem tego leku z NLPZ [2]. Może się to wydawać oczywiste, ale pamiętajmy, aby nie łączyć miorelaksantów ze sobą, gdyż nasila to zawroty głowy i inne objawy, np. po połączeniu tyzanidyny i baklofenu.

W ostrych zespołach bólowych kręgosłupa zagrożenie działaniami niepożądanymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego jest niewielkie, ponieważ najczęściej rozpoczynamy terapię od niskiej dawki leku (w praktyce klinicznej zwykle stosuje się 2–4 mg w godzinach wieczornych, żeby zminimalizować ewentualne działania niepożądane), stopniowo ją zwiększając oraz rzadko przekraczając 12 mg/dobę.

Tyzanidyna – wnioski praktyczne

Tyzanidyna jest najczęściej stosowanym lekiem zmniejszającym napięcie mięśni szkieletowych. Obowiązujące zalecenia dotyczące terapii ostrego bólu krzyża oraz innych ostrych zespołów bólowych kręgosłupa kładą nacisk na łączenie leczenia niefarmakologicznego z intensywną farmakoterapią przy użyciu NLPZ oraz miorelaksantów. Takie podejście terapeutyczne ma dwa zasadnicze cele – szybkie uruchomienie pacjenta umożliwiające powrót do normalnej codziennej aktywności oraz zapobieganie przejściu bólu ostrego w trudny do leczenia ból przewlekły. Tyzanidyna wykazała wysoką skuteczność kliniczną w terapii ostrych bólów krzyża w połączeniu z różnymi NLPZ. Jest szczególnie zalecana w przypadku bólów spoczynkowych, nocnych oraz przy współistnieniu objawów rwy kulszowej. Tyzanidyna charakteryzuje się ponadto własną aktywnością przeciwbólową oraz może redukować ryzyko działań niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego stosowanych jednocześnie NLPZ. W leczeniu ostrego bólu krzyża zaleca się strategię stopniowego zwiększania dawki tyzanidyny w zależności od osiągniętego efektu klinicznego (zmniejszenie bólu i napięcia mięśni przykręgosłu-

powych). Zastosowanie terapii multimodalnej (NLPZ w połączeniu z tyzanidyną) w ostrym bólu krzyża pozwala ostatecznie skrócić czas leczenia, a tym samym zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Wordliczek J, Kocot-Kępska M (red.). Ból. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2020.
2. Casser HR, Seddigh S, Rauschmann M. Acute lumbar back pain. Investigation, differential diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 223-234.
3. Mehling WE, Gopisetty V, Bartmess E i wsp. The prognosis of acute low back pain in primary care in the United States. A 2-year prospective cohort study. *Spine* 2012; 37: 678-684.
4. Scott Will J, Bury DC, Miller JA. Mechanical low back pain. *Am Fam Physician* 2018; 98: 421-428.
5. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017; 356: i6748.
6. da C Menezes CL, Maher CG, Hancock MJ i wsp. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012; 184: 613-624.
7. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM i wsp. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514-530.
8. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=811>
9. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=103>
10. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=540>
11. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=16988>
12. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=783>
13. <https://www.drugs.com/ppa/tizanidine.html>
14. <https://clinical.com/DrugStats/Default.aspx>
15. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res* 1988; 16: 83-91.
16. Górska J. Ocena efektów zastosowania tyzanidyny w leczeniu bólów kręgosłupa. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2005; 7: 306-309.
17. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thicolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 764-770.
18. 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-κB pathway. *Int J Molec Med* 2018; 42: 3209-3219.
19. Chaugai S, Dickson AL, Shuey MM i wsp. Co-prescription of strong CYP1A2 inhibitors and the risk of tizanidine-associated hypotension: a retrospective cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 703-709.
20. EMEA. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products. 21 EMA/753061/2012.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Robert Rupiński
Rheuma Medicus
ul. Pruszkowska 6
02-118 Warszawa
e-mail: rupinski@mp.pl

Artykuł powstał we współpracy z firmą Sandoz.
MED/99/09-2020