

Nowe trendy w farmakoterapii zespołów bólowych lędźwiowego odcinka kręgosłupa

New trends in pharmacotherapy of lumbar spine pain syndromes

Bohdan Pyskło, Tadeusz Styczyński, Robert Gasik

Oddział Spondylo-Neurochirurgii Kliniki Reumoortopedii Instytutu Reumatologii
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: rwa kulszowa, proces zapalny, inhibitory TNF.

Key words: sciatica, inflammation process, TNF blockers.

Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne poglądy dotyczące patogeny bólowego zespołu korzeniowego w przebiegu przepukliny jądra miażdżystego krążka międzykręgowego. Coraz częściej wielu autorów zwraca uwagę na rolę zapalenia w patofizjologii zmian morfologicznych i czynnościowych korzenia nerwowego oraz powstawania bólu. Badania wykazują, że samo jądro miażdżyste stanowi materiał antygenowy i może być miejscem powstawania wielu mediatorów zapalenia, w tym czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α). Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, wyniki wstępnych badań klinicznych z podawaniem leków biologicznych w leczeniu bólowego zespołu korzeniowego są zachęcające. Jednak dopiero realizacja większej liczby wielośrodkowych badań z randomizacją może pozwolić na pełną ocenę skuteczności i przydatności leków w rutynowym leczeniu bólowych zespołów korzeniowych.

W każdym ze społeczeństw wkraczających na drogę postępu cywilizacyjnego bóle krzyża stają się niemalże plagą społeczną i stanowią istotny problem nie tylko medyczny, ale i ekonomiczny, będąc jednym z ważniejszych zagadnień polityki społecznej i prozdrowotnej państwa. Pomimo rozlicznych badań, etiopatogeneza bólu nadal nie jest w pełni poznana i w wielu przypadkach leczenie warunkujące pełny powrót do zdrowia pozostaje ograniczone.

Od czasów Mixtera i Barr [1] dominowała koncepcja mechanicznej kompresji korzenia nerwowego, zgodnie

Summary

Current opinions about radicular pathology and origin of pain in degenerative disc disease are presented. Increasingly, many authors point to the inflammatory process in pathophysiology of morphological and functional nerve root changes and radicular pain origin. Now it is clear that the nucleus pulposus has antigenic properties and may be a source of many inflammatory mediators, particularly TNF. Observations from the first clinical investigations including biological therapy of radicular pain and root dysfunction in disc disease are favourable, but too limited. Therefore many more clinical multicentre, randomized trials are needed, to answer in depth the question about the effectiveness and usefulness of biological drugs in routine clinical therapy of radicular pain syndrome.

z którą tłumaczono bóle okolicy lędźwiowo-krzyżowej z rwą kulszową. Przepuklina jądra miażdżystego krążka międzykręgowego i/lub stenoza kanału kręgowego miała być przyczyną ww. dolegliwości. Tymczasem nie zawsze (na co wskazują wyniki jądrowego rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej) zmiany morfologiczne, w tym również stopień inwazji przepukliny w obrębie kanału kręgowego, są związane z rozwojem objawów klinicznych. Około 50–60% dorosłych ma zmiany zwyrodnieniowe widoczne w jądrowym rezonansie magnetycznym (*nuclear magnetic resonance* – NMR),

Adres do korespondencji:

dr med. Bohdan Pyskło, Oddział Spondylo-Neurochirurgii Kliniki Reumoortopedii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 42 41, wew. 375

Praca wpłynęła: 15.09.2010 r.

u 20% obecne są przepukliny krążka międzykręgowego, bez symptomatologii klinicznej [1]. U ok. 80–90% chorych operowanych z powodu przepukliny jądra miażdżystego wyniki pooperacyjne są dobre, jednak u ok. 5–20% zachodzi potrzeba reoperacji [2]. Sam ucisk korzenia nerwowego, jak wynika z obserwacji klinicznych, nie powoduje bólu [3]. Pojawiają się wówczas, podobnie jak przy ucisku nerwu obwodowego, parestezje, zaburzenia ruchowe i ubytki czuciowe. Ból korzeniowy występuje natomiast przy niewielkim nawet ucisku mechanicznym nadmiernie wrażliwego – zmienionego zapalnie – zwoju międzykręgowego i korzenia nerwowego [1, 3, 4].

Marshall i wsp. [5] uważają, że produkty rozpadu jądra miażdżystego, uwalniane do kanału kręgowego, wywołują zmianę środowiska chemicznego wzdłuż korzenia, prowadząc do jego „chemicznego zapalenia”. Śródoperacyjne oznaczenia pH, zwłaszcza w przypadkach dużych zrostów okołokorzeniowych, charakteryzują się niskimi wartościami (wzrost zakwaszenia). Zmiany te mogą być prowokowane przez proteoglikany uwalniane z krążka międzykręgowego i/lub przez autoimmunologiczną reakcję na jądro miażdżyste, które – przedostając się do kanału kręgowego – stanowi materiał antygenowy.

Większość badaczy zgadza się z poglądem, że zespół bólu korzeniowego w chorobach kręgosłupa powstaje w wyniku bezpośredniego ucisku korzenia nerwowego i prozapalnego efektu powodowanego przez przepuklinę jądra miażdżystego [6, 7]. Odczyn immunologiczno-zapalny w kanale kręgowym na obecność jądra miażdżystego opisali m.in. Olmarker, Rydevik i Saal [8]. Podanie jądra miażdżystego do przestrzeni epiduralnej wyzwała reakcję zapalną. Dochodzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń, zmniejszenia wewnątrzneuronalnego przepływu krwi, powstawania wewnątrznaczyniowych zakrzepów, a w następstwie uszkodzenia aksonów i ostonki mielinowej korzeni nerwowych oraz zmniejszenia szybkości przewodnictwa nerwowego [1, 3, 6, 9]. Podobny obraz obserwuje się przy obecności egzogenego czynnika martwicy nowotworów α – TNF- α w obszarze korzenia nerwowego u szczurów. Występuje wówczas również alodynia (reakcja bólowa na bodźce, które w warunkach prawidłowych bólu nie powodują) [3]. U chorych z bólem i zaburzeniami funkcji korzeni nerwowych synteza TNF- α następuje w obszarze krążka międzykręgowego oraz jego części pierścieniowej [10].

Wielu badaczy stwierdza, że samo jądro miażdżyste, poza TNF- α , może być miejscem powstawania: interleukin IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor* – TGF- β), czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblastic growth factor* – FGF), insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insuline-like growth factor* – IGF-1), fosfolipazy A₂ i prostaglandyny E₂ (PGE₂). Ponadto występuje zwiększenie stężenia sub-

stancji P, VIP (wazoaktywny peptyd jelitowy), CGRP (peptyd pochodny do genu kalcitoninowego), jonów potasowych, metaloproteaz i NO (tlenek azotu) w otoczeniu krążka międzykręgowego [1, 3, 4, 10–13]. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że zwoj międzykręgowy jest również objęty reakcją zapalną i staje się wrażliwy na kompresję mechaniczną [2, 6].

Czynnik martwicy nowotworów α powstaje z białka prekursorowego związanego z błonami komórkowymi, uwalnianego w procesie proteolizy przez enzym TACE (TNF- α konwertazę). Wytwarzają go makrofagi i limfocyty T. Podobne właściwości przypisuje się komórkom jądra miażdżystego krążka międzykręgowego. Działanie cytokiny jest możliwe dzięki 2 receptorom: TNF-R55 i TNF-R75. W literaturze wymienia się następujące biologiczne efekty działania TNF- α [13, 14]:

- synteza prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, GM-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów),
- synteza chemokin,
- ekspresja cząsteczek adhezyjnych (selektyny E, ICAM-1, VCAM-1),
- aktywacja licznych rodzajów komórek (komórek T i B, makrofagów),
- indukcja metaloproteaz (MMP-1, MMP-3),
- zaburzenie regulacji ekspresji ligandu RANK,
- indukcja apoptozy,
- rozwój zapalnej hiperalgezji i uszkodzenia korzenia nerwowego.

Podsumowując, należy stwierdzić że, TNF- α odgrywa ważną rolę w patomechanizmie bólowego zespołu korzeniowego [15, 16]:

- jest obecny w jądrze miażdżystym i w komórkach Schwanna,
- bierze udział w patofizjologii dysfunkcji korzenia nerwowego i sensybilizuje korzenie nerwowe wcześniej poddane uciskowi,
- powoduje elektrofizjologiczne, histologiczne zmiany korzenia nerwowego, podobne do tych, jakie obserwuje się po eksperymentalnym podaniu jądra miażdżystego do kanału kręgowego,
- endogenne TNF- α pojawia się już w wczesnej fazie choroby krążka międzykręgowego,
- blokery TNF- α zmniejszają zmiany lub zapobiegają powstawaniu zmian strukturalno-funkcjonalnych korzenia nerwowego, pojawiających się po podaniu jądra miażdżystego do kanału kręgowego,
- podanie miejscowe i ogólne blokerów TNF- α powoduje ten sam efekt.

Podkreśla się, że inne cytokiny, zwłaszcza IL-1, mogą również brać udział w powstawaniu bólu i zmian korzenia nerwowego. Interleukina-1 jest obok TNF- α i IL-6 jedną z głównych cytokin prozapalnych wytwarzanych

przez wiele komórek w procesie zapalnym, głównie przez makrofagi, być może, że także przez komórki jądra miażdżystego [17].

Pozytywne wyniki zastosowania inhibitorów TNF- α (infliksymb, etanercept) w badaniach na zwierzętach otworzyły nową drogę leczenia rwy kulszowej u ludzi [3, 18]. Przeprowadzono wiele badań klinicznych z nowymi biologicznymi preparatami antycytokinowymi: infliksymbem (chimeryczno ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym), etanerceptem (rozpuszczalnym receptorem TNF- α), adalimumabem (ludzkim monoklonalnym przeciwciałem anti-TNF- α , uzyskiwanym drogą inżynierii genetycznej). Prowadzone są również wstępne badania na zwierzętach z zastosowaniem anakinry (rekombinowanego antagonisty receptora IL-1).

Karppinen oraz Korhonen [19–21] u 10 chorych z przepukliną jądra miażdżystego i objawami rwy kulszowej stosowali infliksymb w dawce 3 mg/kg m.c. w jednorazowym wlewie dożylnym. Efekt leczniczy występował mniej więcej po 3 godzinach od podania leku i utrzymywał się do 3 miesięcy. Po roku u chorych odnotowano poprawę, poza jednym chorym operowanym po kilku miesiącach z powodu nasilenia się objawów neurologicznych. Ci sami badacze w innej grupie 21 chorych, spełniających kryteria kwalifikujące do leczenia operacyjnego przepukliny jądra miażdżystego krążka międzykręgowego, podawali jednorazowo dożylnie również infliksymb w dawce 5 mg/kg m.c. W trakcie 3-miesięcznej obserwacji nie uzyskali przekonujących dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie leku w codziennej praktyce [2].

Genevay i Stingelin [22] u 10 kolejnych chorych z objawami ostrej rwy kulszowej zastosowali podskórnie etanercept w dawce 25 mg w 1., 4. i 7. dniu leczenia. Początkowy rezultat terapii był podobny do uzyskanego u 10 chorych, którym podawano w tym samym rozkładzie czasowym dożylnie metyloprednizolon w dawce 250 mg/dobę. W 10. dniu u chorych otrzymujących etanercept odnotowano znaczącą poprawę sprawności ruchowej i zmniejszenie bólu, które utrzymywały się w ciągu następnych 6 tygodni. W grupie leczonej metyloprednizolonem poprawę obserwowano po 10 dniach, jednak z nawrotem dolegliwości w czasie do 6 tygodni. Tobinick i Britschgi-Davoodifar [wg 15] również podawali etanercept 14 chorym z radikulopatią szyjną lub lędźwiową oraz 5 pacjentom z podejrzeniem bólu pochodzenia lędźwiowego (u tych chorych lek podano podskórnie w okolicy dolnego odcinka kręgosłupa lędźwiowego). Badacze stwierdzili bardzo dużą poprawę po jednorazowej podskórnej iniekcji etanerceptu w dawce 25 mg.

Genevay i wsp. u 31 chorych z przepukliną lędźwiowego krążka międzykręgowego i z bólem korzeniowym zastosowali 2-krotnie podskórnie adalimumab w dawce

40 mg/dobę – w odstępie 7-dniowym [23]. Wyniki leczenia, oceniane w czasie do 6 miesięcy, były dosyć zachęcające. U chorych leczonych adalimumabem obserwowano znaczną poprawę w zakresie odczuwanego bólu i sprawności codziennej, a także zmniejszenie liczby koniecznych interwencji chirurgicznych.

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, preparaty biologiczne, a zwłaszcza inhibitory TNF- α [14] mogą powodować następujące objawy niepożądane: zakażenia (głównie gruźlicę), immunizację, autoimmunizację, występowanie nowotworów złośliwych, pojawienie się lub nasilenie zmian demielinizacyjnych, uszkodzenie układu krwiotwórczego, niewydolność serca, uszkodzenie wątroby. Na podstawie wyników dotychczasowych badań klinicznych uważa się, że te preparaty są przeciwskazane u chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym, objawami ciężkiego zakażenia lub posocznicy, aktywnej lub utajonej gruźlicy, niewydolności serca klasy III lub IV wg NYHA, stwardnieniem rozsianym, zapaleniem nerwu wzrokowego i w przypadku dużej nadwrażliwości na leki. Dużą ostrożność zaleca się w przypadku chorych z niewydolnością serca klasy I lub II, z zakażeniem HIV, wirusami zapalenia wątroby typu B lub C, w przebiegu innych przewlekłych zakażeń, u chorych w okresie remisji zmian nowotworowych oraz u kobiet w ciąży i karmiących.

Na podstawie analizy dotychczasowych publikacji należy stwierdzić, że liczba przeprowadzonych badań z zastosowaniem nowych preparatów biologicznych w leczeniu bólowych zespołów korzeniowych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej jądra miażdżystego krążka międzykręgowego nie jest duża, ale wyniki wstępne są dosyć zachęcające. Jednak dopiero realizacja większej liczby wieloośrodkowych badań z randomizacją umożliwi pełną ocenę ich skuteczności i przydatności w rutynowym leczeniu bólowych zespołów korzeniowych. W wyniku przyszłych badań należy oczekiwać odpowiedzi na pytanie, czy efekt kliniczny stosowanych leków biologicznych w bólach korzeniowych uzasadnia ponoszone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych u pacjenta i ponoszone koszty tego leczenia oraz jak ten efekt przedstawia się w porównaniu z dotychczas stosowanymi metodami terapeutycznymi.

Piśmiennictwo

1. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, et al. Pathophysiology of disk-related sciatica. I. evidence supporting a chemical component. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 151-158.
2. Goupille P, Mulleman D, Valat JP. Radiculopathy associated with disc herniation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 141-143.
3. Goupille P, Mulleman D, Paintaud G, et al. Can sciatica induced by disc herniation be treated with tumor necrosis factor α blockade? *Arthritis Rheum* 2007; 12: 3887-3895.

4. Benoist M. The natural history of lumbar disc herniation and radiculopathy. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 155-160.
5. Pyskło B, Styczyński T. Wpływ współistniejącego zespołu rzekomokorzeniowego w przypadkach przepuklin lędźwiowych krążków międzykręgowych (plkm) na wyniki terapii trakcyjnej. *Neur Neurochir Pol* 1998; 32: 1449-1460.
6. Murata Y, Onda A, Rydevik B, et al. Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus-induced histologic changes in the dorsal root ganglion. *Spine* 2004; 22: 2477-2484.
7. Styczyński T, Gasik R, Pyskło B. Niektóre aspekty farmakoterapii bólów w okolicy lędźwiowo-krzyżowej związanych z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa. *Reumatologia* 2006; 44: 335-338.
8. Olmarker K, Blomquist J, Strömberg J, et al. Inflammatory properties of nucleus pulposus. *Spine* 1995; 20: 665-669.
9. Olmarker K, Rydevik B. Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity. *Spine* 2001; 26: 863-869.
10. Weiler CH, Nerlich AG, Bachmeier BE, et al. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine* 2004; 29: 44-54.
11. Baogan P, Jianhu H, Shuxun H, et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006; 31: 560-566.
12. Hoyland JA, Le Maitre C, Freemont AJ. Investigation of the role of IL-1 and TNF in matrix degradation in the intervertebral disc. *Rheumatology* 2008; 47: 809-814.
13. Yoshida M, Nakamura T, Sei A, et al. Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model. *Spine* 2005; 30: 55-61.
14. Cush J, Kavanaugh A. TNF- α blocking therapies. In: *Rheumatology*, ed. Hochberg MC, Silman AJ, et al. Mosby Elsevier 2008: 501-517.
15. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, et al. Pathophysiology of disk-related low back pain and sciatica. II. Evidence supporting treatment with TNF- α antagonists. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 270-277.
16. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor α and nucleus pulposus – induced nerve root injury. *Spine* 1998; 23: 2538-2544.
17. Dziewit T, Kucharz EJ. Rola antagonistów interleukiny 1 w leczeniu chorób zapalnych – dotychczasowe doświadczenia i perspektywy. *Reumatologia* 2009; 47: 151-157.
18. Atcheson SG, Dymek T. Rapid resolution of chronic sciatica with intravenous infliximab after failed epidural steroid injections. *Spine* 2004; 29: 248-250.
19. Karppinen J, Korhonen T, Malmivaara A, et al. Tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica. *Spine* 2003; 28: 750-754.
20. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. *Spine* 2006; 31: 2759-2766.
21. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab. Results of a randomized, controlled, 3-month follow-up study. *Spine* 2005; 24: 2724-2728.
22. Genevay S, Stingelin S, Gabay C. Efficacy of etanercept in the treatment of acute, severe sciatica: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1120-1123.
23. Genevay S, Viatte S, Finckh A, et al. Adalimumab in severe and acute sciatica: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2339-2346