

---

# Apatinis nugaros skausmas ir koksibai

---

## K. Petrikonis

Kauno medicinos universiteto  
Neurologijos klinika

**Santrauka.** Apatinės nugaros dalies skausmas yra dažniausias ir brangiausias skausmo sindromas. Apatinis nugaros skausmas (ANS) apima juosmens srities skausmą (liumbalgiją), kryžkaulio skausmą (sakralgiją). Ūminio ir lėtinio skausmo kategorijas svarbu išskirti dėl biologinės šių skausmų reikšmės skirtumų, natūralios eigos ypatumų bei atsako į paskirtą gydymą vertinimo bei prognozavimo. Patvirtinti optimalūs Lietuvos gyventojams 4 skausmo deskriptoriai: *silpnas, vidutinis, stiprus ir nepakeliamas skausmas*. Taikoma praktinė ANS klasifikacija: mechaninis (su/be kojos skausmo) ir medicininis. Neturima įrodymų, kad dažniausių mechaninio ANS formų metu, išskyrus šaknelinį skausmą, būtų randamas uždegimas. ANS gydyti dažniausiai vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jų skyrimą apriboja virškinimo kanalo gleivinės galimas pažeidimas. Naujausi jų grupės preparatai, ciklooksigenazės 2 (COX 2) inhibitoriai – koksibai, kaip ir kiti NVNU, ANS metu, skiriami dėl centrinio analgezinio poveikio. Koksibų analgezinis ir priešuždegiminis poveikis, nenusileidžiantis neselektyviems NVNU, patvirtintas įvairiose ūminio ir lėtinio skausmo tyrimuose. Neseniai atlikti 2 labai gero metodologinio lygio klinikiniai tyrimai patvirtino vieno iš koksibų – rofekoksibo analgezinį efektyvumą ir saugumą, gydant lėtinį vidutinio intensyvumo ir stiprų mechaninį ANS 4 savaites. Šių tyrimų rezultatai turėtų pakeisti ANS gydymo rekomendacijas, taip pat pagerinti visos NVNU grupės preparatų reputaciją gydant ANS.

**Raktažodžiai:** apatinis nugaros skausmas, šaknelinis skausmas, ciklooksigenazės inhibitoriai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, koksibai, analgezija, rofekoksibas

Neurologijos seminarai 2004; 1(19): 52–57

---

## Įvadas

Apatinės nugaros dalies skausmas yra dažniausias ir brangiausias skausmo sindromas, su kuriuo kasdieninėje praktikoje susiduria visų specialybių gydytojai. Neurologai, būdami bendrosios praktikos gydytojų, reumatologų, reabilitologų, traumatologų-ortopedų, neretai ir neurochirurgų konsultantai, komplikuočių šio sindromo atvejų metu (radikulopatijos su neuropatiniu skausmo sindromu, rezistentiški gydymui, intensyvūs, užsitęsę skausmai, dažni paūmėjimai, operuoto stuburo sindromai) priversti žinoti ne tik neurologinius, bet ir mioskeletinius šio sindromo aspektus, imtinai diagnostinius ir gydymo aspektus.

Apatinis nugaros skausmas (ANS) apima juosmens srities skausmą (liumbalgiją), kryžkaulio skausmą (sakralgiją), neretai klinikinėje praktikoje šiam skausmo sindromui priskiriamas ir sėdmenų srities (atspindžio) skausmas gliuhtalgija. Dar įprasta šį skausmo sindromą vadinti bendrinio juosmens skausmu arba juosmens–kryžkaulio skausmu, todėl visi pavadinimai su atitinkamomis nuorodomis apie skausmo lokalizaciją vartotini kaip sinonimai [1].

---

## Adresas:

K. Petrikonis  
Kauno medicinos universiteto Neurologijos klinika  
Eivenių g. 2, Kaunas  
Tel. (8 37) 32 68 49; el. paštas: pkestutis@hotmail.com

## Bendrieji skausmo simptomai

Liumbalinis skausmas (liumbalgija) – skausmas nugaros regione, apimančiam iš viršaus horizontalią liniją, einančią per apatinio krūtininio slankstelio keturinę ataugos viršūnę, iš apačios horizontalią liniją, einančią per pirmojo kryžkaulio slankstelio keturinę ataugos viršūnę. Lateraliai – vertikali statmenos linijos, kurios ribojasi su *m. ector spinae* lateraliniu kraštu. Lateraliau nei šios linijos, tačiau nugariniame paviršiuje jaučiamas skausmas vadinamas strėnų skausmu. Kryžkaulio srities skausmas apibūdinamas skausmu proksimaliai ir distaliai kryžkaulio projekcijoje, lateraliai vertikali linijos, einančios per *spina iliaca posterior superior* ir *inferior*, riboje.

Juosmens–kryžmens srities atspindžio skausmai:

1. Kirkšnies skausmas
2. Užpakalinės šlaunies srities skausmas
3. Priekinės šlaunies srities skausmas
4. Užpakalinės blauzdos srities skausmas
5. Priekinės blauzdos srities skausmas
6. Čiurnos srities skausmas
7. Pėdos plantarinio, dorzalinio paviršiaus skausmas ir

t. t. [1]

Pagal trukmę ANS būna: lėtinis persistuojantis (trunka daugiau kaip 3 mėn.), lėtinis recidyvuojantis (skauda daugiau kaip 120 dienų per metus), ūminis (mažiau kaip 3 mėn.), užsitęsusiems ANS pabrėžti išskiriamas poūmis ANS, kuris trunka daugiau kaip 5–7 sav., bet ne ilgiau kaip 12 sav. Ūminio ir lėtinio skausmo kategorijas svarbu iš-

skirti dėl biologinės šių skausmų reikšmės skirtumų, natūralios eigos ypatumų bei atsako į paskirtą gydymą vertinimo bei prognozavimo galimybes. Pagal skausmo intensyvumą ANS skiriamas naudojant verbalinius deskriptorius: Lietuvoje atliktame tyrime [2] patvirtinti optimalūs Lietuvos gyventojams 4 skausmo deskriptoriai: *silpnas, vidutinis, stiprus* ir *nepakeliamas skausmas*. Praktiniame darbe patogi verbalinė skaičių analogijos skalė, kai maksimaliam patirtam skausmui priskiriama, pvz., 10 vienetų, prašant paciento palyginti patiriamą skausmą su šia maksimalia skausmo verte; panašiai taikoma vizualinė analogijos skalė (VAS), kur tam tikrame atstume (dažniausiai 10 cm linijoje) viename gale atitinkamai nėra skausmo, o kitame nepakeliamas skausmas, pacientas turi parodyti jaučiamo skausmo dydį. Skausmas būtinai įvertinamas skausmažodžiais, kuriais pacientas apibūdina skausmą (nocicepsiniam ir neuropatiniam skausmui būdingi skirtingi skausmažodžiai, skirtingais skausmažodžiais apibūdinamas emocinis bei elgesinis skausmo komponentai). ANS lokalizacija patikslinama, prašant paciento apibrėžti skaudamą jo kūno sritį arba pažymėti žmogaus piešinyje. Tai padeda ne tik patikslinti patį ANS sindromą, bet ir lokalizuoti ir diferencijuoti atspindžio bei šaknelinius skausmus. Skausmą stiprinantys, silpninantys veiksniai padeda diagnozuoti mioskeletinį skausmo šaltinį, o lydintys veiksniai (karščiavimas, svorio kritimas, bloga nuotaika, nemiga) – somatinę ar psichogeninę skausmo priežastį.

### Praktinė ANS klasifikacija

Praktiniame darbe patogiu taikyti šią ANS klasifikaciją: mechaninis (su / be kojos skausmo), medicininis. Mechaniniam ANS priskiriamos nespecifinės (mikrotrauminės, miofascinės, raiščių, tarpslankstelinio disko degeneracijos, facetinių sąnarių, sakroiliakinių sąnarių degeneracijos, pirminio (degeneracinio) segmentinio nestabilumo) ir specifinės (tarpslankstelinio disko išvaržos, stenozės, spondilolistezės) skausmo priežastys. Medicininis ANS apima onkologines, infekcines, uždegimines, visceralines, psichogenines priežastis.

### Patofiziologiniai ANS mechanizmai

Ūminio mechaninio ANS skausmo šaltinį identifikuoti labai sunku. Dažniausios miofascinės, tarpslankstelinio disko, raiščių ar mišrios pažeidimos. Lėtinio ANS metu iki 40% nustatoma disko vidinių įtrūkimų priežastis, po 15% tarpslankstelinio (facetinių) sąnarių ir dubens kryžkaulio sąnario *art. sakroiliaca* skausmo šaltiniai [3]. Raumenys ir raiščiai savarankiškais skausmo šaltiniais būna rečiau, tačiau jie dažnai lydi lėtinius ANS, sukeldami išplitusius arba atspindžio skausmus. Radikulopatijų/radikulgijų, kurių būna iki 10% ANS, etiologija glaudžiai susijusi su tarpslankstelinio disko degeneracija.

Biomechanškai dažniausiai pažeidžiamos L4-L5 ir L5-S1 judesio segmentų mioskeletinės struktūros. Pastariesiems segmentams tenka iki 80% suminio liemens fleksinio/ekstenzinio krūvio. Aksialinį neilgos trukmės krūvį atlaiko skaidulinis žiedas *annulus fibrosus*. Ilgesnės trukmės toks pat krūvis apkrauna ne tik šį skaidulinį žiedą, bet ir slankstelio kraštines plokšteles. Jei šios struktūros sveikos, iki tol nesužalotos, jėgos persiskirsto ir krūvis atlaikomas. Prisidėjus raumeninėms jėgoms, kai atliekamas pasilenkimo ar kėlimo veiksmas, vidinis tarpslankstelinio disko slėgis padidėja keliasdešimt kartų – priklausomai nuo svorio – liemens atstumo. Fleksijoje apkraunami tarpdyglinis *lig. interspinosus* ir viršdyglinis *lig. supraspinosus* raiščiai, tarpslankstelinio sąnario kapsulės ir geltonieji raiščiai. Ekstenzijoje labiausiai nukenčia priekinis išilginis raištis *lig. longitudinale anterior*. Neadekvati lateralinė fleksija gali sužaloti priešingos pusės raiščius. Rotacija gali pakenkti sąnario kapsulės raiščiams. Kompresinės jėgos tarpslanksteliniam diske fleksijos metu gali sukelti skaidulinio žiedo įtrūkimą. Panašiai veikia ir sukamosios jėgos. Minkštminis disko branduolys *nucleus pulposus* gali prasiveržti pro skaidulinio žiedo įtrūkimus. Skausmingos tik paviršiuje gulinčios skaidulinio žiedo skaidulos. Todėl pradiniai įtrūkimai, esantys aplink minkštminį branduolį, gali būti beveik neskausmingi. Mechaninio skausmo šaltiniai tarpslanksteliniam diske dažniausiai yra cheminės medžiagos. Minkštminiam branduolyje aptinkama fosfolipazė A2, pastaroji gali veikti nervines struktūras tiesiogiai ar per uždegiminį prostaglandininių mechanizmą [4]. Neurotransmiteris glutamatas randamas degeneravusio tarpslankstelinio disko proteoglikano sudėtyje. Jis tiesiogiai gali difunduoti į nugarinio nervo mazgą *ganglion spinale*, veikdamas atitinkamus receptorius, palengvindamas skausmo impulso plitimą [5]. Medžiaga P, kaip atsakas į skausmingą dirgiklį (per stipri vibracija ar mechaninė nervo kompresija), gaminama nugarinio nervo mazge ir yra sekretuojama tiek į distalinį galą nociceptoriams, tiek į proksimalinį galą užpakalinio rago struktūras. Pastovus, cikliškas ar vibruojantis poveikis į viskoelastines judamojo segmento struktūras sukelia jų laisvumą, išsidėvėjimą. Atsiranda krepitacija, segmento nestabilumas. Padidėja nugarinio nervo mazgo tiesioginio suspaudimo galimybė, medžiagos P sintezės ir šio neuropeptido sukeliama uždegimo išsivystymo tikimybė – stimuliuojamas histamino, prostaglandinų, leukotrienų, lipoksenų atsipalaidavimas. Dėl atsiradusios edemos sutrinka nervinio impulso transmisija. Sensoriniai neuronai sensitivizuojami būsimeis mechaniniams dirgikliams, dėl lokalių uždegiminių mechanizmų poveikio į kraujagyslių sienelės atsiranda ir progresuoja išemija, skatinama polimorfonuklearų ir monocitų gamyba, aktyvuojama tolesnė disko degeneracija, o tai palaiko skausmą. Fosfolipazės A2 poveikis epidūriniam audinyje tęsiasi iki 3 sav. [4]. Tiek laiko ji dalyvauja hiperalgezijos patogenezėje. Tumoro nekrozės faktorius (TNF) yra citokinas, gaminamas iš makrofagų ir T limfocitų. Endoneuraliai TNF sukelia demielinizaciją, aksoninę degeneraciją ir hiperalgeziją. Jis svarbus ir ekstrūzavusio tarpslankstelinio disko re-

zorbcijoje [6]. Neseniai šis citokinas nustatytas minkštiniame tarpšlankstelinio disko branduolyje ir šiuo metu laikomas labai svarbiu šaknelinio skausmo patogenezėje. Kitas svarbus skausmo mediatorius interleukinas IL-1. Jis susijęs su alerginiu uždegimo komponentu, taip pat sukelia azoto oksido NO sintezę. Jį produkuoja apie pažeistą skaidulinį žiedą susiformavęs granuliacinis audinys. NO sukelia terminę hiperalgeziją, tačiau slopina mechaninę hiperalgeziją [7]. Facetinio ar dubens kryžkaulio sąnario sukeltas ANS pagal mechanizmus yra panašus į osteoartrito skausmą. Skausmo šaltiniai – sąnarių sinovija, kapsulė, kaulas, periostas ir periartrikuliniai audiniai (raiščiai, raumenys, sausgyslės, sąnariniai maišeliai). Skausmo mechanizmai: cheminė (uždegiminė) nocicepsija ir sensitizacija arba mechaninė nocicepsija ir sensitizacija. Pirmasis mechanizmas susijęs su imunologine ar neurogenine uždegimo etiologija. Antrasis – su padidėjusiu intrasąnariu spaudimu ar nenormalia sąnario padėtimi, žemo slenksčio mechanoreceptorių sensitizacija ir lydinčia hiperalgezija. Ischemija yra pagrindinis raumeninio ANS komponento mechanizmas. Pažeistuose, patemptuose ar kitaip nuvargintuose paravertebraliuose raumenyse kyla nocicepsiniai impulsai. Pastarieji, plisdami lėtomis C skaidulomis, aktyvuoja medžiagos P ir į kalcitonino geną panašaus peptido išsiskyrimą. Išsivystęs neurogeninis uždegimas sukelia intersticinę edemą, padidėjęs viduraumeninis spaudimas sąlygoja ischemiją. Susitraukdamas ischemijos sąlygomis raumuo sąlygoja skausmą – iš plazmos išsiskyres bradikininas, seratoninas sensitizuoja nociceptorius, sukelia lokalius raumeninius spazmus, padidėja lokali edema [8].

**Prostaglandinai** pripažįstami svarbiu veiksniumi, sąlygojančiu pirminių sensorinių aferenčių sensitizaciją terminiams, mechaniniams ir cheminiams dirgikliams po audinių sužalojimo ir uždegimo išsivystymo [9]. Papildomai, sumažinę slenksčių veikimo potencialo atsiradimui ir padidinę šių potencialų skaičių, prostaglandinai stimuliuoja uždegimą skatinančių polipeptidų išsiskyrimą (medžiaga P, kalcitonino genui panašus peptidas) iš pirminių sensorinių aferenčių audinių pažeidimo vietoje [10]. Prasidėjusi ciklooksigenazės 2 (COX 2) gamyba uždegimo vietoje sąlygoja prostaglandinų gamybos ir išskyrimo kaskadą [11]. Be periferinio poveikio prostaglandinams priskiriamas ir centrinis spinalinis hiperalgezijos mechanizmas. Neseniai atliktuose tyrimuose nustatyta, kad COX 1 ir COX 2 fermentai randami nugaros smegenyse [12]. Prostaglandinų koncentracija nugaros smegenų skystyje ar nugaros smegenų perfuzate eksperimentiniuose modeliuose padidėja, esant pastoviai C skaidulų aktyvacijai [13] ir persistuojančiam periferiniam uždegimui [14]. Tai patvirtina ir tyrimai, kurių metu radiologiniais metodais patvirtinta didesnė prostaglandino E2 (PGE2) koncentracija nugaros smegenų užpakalinio rago paviršinėje plokštelėje (čia persijungia plonosios aferentinės skaidulos). Intratekaliai skiriant COX inhibitoriaus laboratoriniams gyvulėliams, sumažintas skausmo elgesys, atsiradęs po formalino injekcijos į galūnę [12]. Tai patvirtina endogeninių prostaglandinų spinalinio veikimo hipotezę. ANS patofiziolo-

giniai mechanizmai tarpusavyje susiję, tačiau kiekvienu atveju jų deriniai būna skirtingi – „orkestras groja skirtinga sudėtimi“ [15].

## Gydymas

Nekomplikuotam mechaniniam ANS gydyti skiriami:

1. Paprastieji analgetikai
2. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)
3. Raumenų relaksantai
4. Opioidiniai analgetikai
5. Antidepresantai

Komplikuotam ANS su kojos(u) skausmais papildomai taikoma:

1. Epidūrinis steroidų įvedimas
2. Periradikulinė infiltracija
3. Operacinė dekompresija

NVNU yra dažniausia medikamentų grupė, kuri skiriama visame pasaulyje mechaniniam ANS gydyti. Šie medikamentai sukurti periferiniam skausmo mechanizmui – uždegimui slopinti. Tačiau iki šiol nėra aiškių įrodymų, išskyrus disko išvaržos ir radikulopatijos patogenezę, kad pagrindiniai ANS skausmo šaltiniai būtų susiję su išreikštu uždegimo mechanizmu, todėl NVNU skyrimas ir jų efektyvumas siejamas su centriniu analgezinu poveikiu. Neseniai atlikta tyrimų metaanalizė [16, 17] rodo, kad NVNU, skiriami reguliariais intervalais, efektyviai numalšina nekomplikuotą ūminį ANS, efektyviau nei placebo, tačiau jie neveikia grįžimo į darbą, natūralios ligos eigos, lėtinio skausmo vystymosi. Tyrimai rodo, kad skirtingų grupių NVNU panašiai efektyvūs. Aptariamais tyrimais tęsėsi 1–2 savaites, todėl per šį trumpą laiką neįmanoma įvertinti natūralios ligos eigos, nepageidaujamų reiškinių. Kiti tyrimai [18, 19] rodo, kad NVNU piroksikamas yra nedaug efektyvesnis už placebo, gydant ūminį ANS trečią dieną, tačiau šio skirtumo nebestebima septintą dieną. Tas pats preparatas efektyvesnis nei placebo, pradėjus gydyti vidutinį ir stiprų skausmą. Tokiu būdu NVNU poveikis, esant ūminiam ANS, reikalingas sumažinant stiprų skausmą iki toleruojamos ribos, kol prasideda natūralūs reparaciniai ir analgeziniai mechanizmai arba pradedami taikyti fizinės medicinos metodai [15]. Paplitusi nuomonė, kad dėl trumpo gydymo kurso ūminiam ANS gydyti skiriami NVNU nesukelia rimtų nepageidaujamų reiškinių, yra neteisinga. Nuo 10% iki 20% pacientų nurodė nepageidaujamus reiškinius, skiriant juos 10 dienų ANS gydyti [20]. Nepageidaujamus reiškinius dažniausiai sukelia gastrooduodenalinės gleivinės galima pažeida, atsiradusi dėl COX 1, atsakingo už gastroprotektinių prostanoidų gamybos slopinimą.

## Koksibai

Tai nauja NVNU grupė, atsiradusi klinikinėje praktikoje 1998 m., kai FDA užregistravo celekoksibą osteoartritui



ir suaugusių reumatoidiniam artritui gydyti. 1999 m. FDA užregistravo kitą preparatą rofekoksibą osteoartrito, suaugusių ūminio skausmo ir pirminės dismenorėjos skausmo sindromui gydyti. Šios grupės medikamentai pasižymi labai išreikštu COX 2 selektyvumu, žymiai didesne skrandžio–žarnyno apsauga nuo galimo nepageidaujamo poveikio, būdingo kitoms NVNU preparatų grupėms. Iširta, kad peroraliai pavartojus iš eilės dvi dozes koksibo rofekoksibo, nugaros smegenų skystyje randama stabili jo koncentracija [21]. Šis tyrimas pirmą kartą patvirtino, kad rofekoksibas pereina kraujo–smegenų barjerą. Tai leidžia pasireikšti jau įrodytam COX 2 inhibitorių centriniam poveikiui, stebėtam laboratorinių gyvuliukų skausmo modeliuose. Mechaninio ANS sindromo ir osteoartrito skausmo susidarymo mechanizmai yra panašūs, išskyrus ANS metu daug stipriau išreikštą uždegiminį mechanizmą tarpslankstelinio disko skausmo metu, išplitusio raumeninio skausmo komponentą ir galimą neuropatinį skausmo mechanizmą. Tyrimai, kurių metu lyginami koksibai ir senieji NVNU, sergant klubo ar kelio osteoartritu, rodo pirmųjų nemažesnę efektyvumą, didesnę gastroenterologinį saugumą, patogumą vartoti. Tyrimas [22], kurio metu atsitiktinai atrinktų pacientų, sergančių kelio osteoartritu, tiriamų dvigubai aklu būdu, grupėse buvo lyginama placebo, 12,5 mg, 25 mg rofekoksibo dozė išgeriama vieną kartą per parą su 800 mg 3 k/d ibuprofeno doze. Po 6 savaičių gydymo rofekoksibas efektyvumu aiškiai pralenkė placebo ir atitiko ibuprofeno efektyvumą. Kitame vienerių metų trukmės tyrime buvo lyginami atsitiktinai atrinktų 3 grupių pacientai, sergantys kelio ar klubo osteoartritu, skiriant 12,5 mg, 25 mg rofekoksibo vieną kartą per dieną ir 50 mg diklofenako 3 k/d. Tyrimas parodė panašų abiejų preparatų efektyvumą, preparatų saugumas ryškiau nesiskyrė [23]. Palyginamojoje studijoje, kur tirtas celekoksibas ir naproksenas, nustatyta, kad gydant kelio osteoartritą 12 sav., COX 2 inhibitoriaus dozė 100 mg ir 200 mg 2 k/d yra panašiai efektyvi kaip ir 500 mg 2 k/d naprokse- no [24]. Tiriant rofekoksibą, kurio dozė, gydant osteoartritą, buvo 25 mg ir 50 mg 1 k/d, lyginant su 800 mg ibuprofeno 3 k/d, gauti rezultatai neabejotinai įrodo, kad COX 2 inhibitorius saugesnis skrandžiui po 12 ir po 24 sav. medikamentų vartojimo [25]. Klinikiniai tyrimai, atitinkantys šiuolaikinius reikalavimus, kuriuose tiriamas NVNU efektyvumas lėtinio ANS metu, atliekami retai todėl, kad labai sunku parinkti vienalytę imtį, kurioje ANS būtų panašios lokalizacijos, kilmės ir intensyvumo. Sunku išvengti psichoemocinių veiksnių įtakos rezultatams, kitų medikamentų vartojimo. JAV atlikti du tyrimai, kurie buvo parengti pagal vienodą protokolą [26]. Šiuose tyrimuose pirmą kartą tirtas rofekoksibo efektyvumas sergant lėtiniu ANS. Susumavus abiejų tyrimų duomenis, atsitiktinai parinktoje grupėse tirta iš viso 690 pacientų, sergančių lėtiniu ANS 12,1(±11,8) metų, iš jų 62,3% moterų. Pagal skausmo pobūdį pacientai parinkti labai kruopščiai – skausmas buvo nocicepsinis be neurologinių „iškritimo“ simptomų, lokalizuotas liumbosakraliniame regione ir/arba iradijuojantis neder-

matominiu būdu į koją, nežemiau kelio sąnario. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems įtariama nemechaninė skausmo etiologija (metastazės, uždegiminė liga, lūžiai), jei 2 metų laikotarpiu buvo diagnozuota klinikinė depresija arba aktyviai gydomi nuo depresijos, 6 mėn. laikotarpiu operuoti dėl ANS, 5 metų laikotarpiu diagnozuota priklausomybė alkoholiui ir kitoms cheminėms medžiagoms, daugiau nei 4 dienas per paskutinį mėnesį vartojo opiatus ar 3 mėn. laikotarpiu buvo taikytos kortikosteroidų injekcijos. Po atrinkimo vizito tinkamiems pagal atrankos kriterijus pacientams rekomenduota 3–10 d. (priklausomai nuo medikamentų pusinės eliminacijos periodo) nutraukti iki tol vartotus analgetikus. Pacientai buvo įtraukiami į tyrimą, jei per antrąją vizitą ANS intensyvumas VAS skalėje buvo 40 mm, skausmas, lyginant su pirmu vizitu, padidėjo 10 mm, pacientų globalinė sveikatos vertinimo skalė pablogėjo 1 balu (0–4 balų skalėje). Šis metodas vadinamas „nutraukimo blyksniu“. Jis klinikiniuose tyrimuose pasiteisino, tiriant pacientus, gydomus nuo „artritinių“ skausmų, nes padeda atrinkti pacientus, kuriems iki tol skirti preparatai buvo efektyvūs, šiuo atveju NVNU, o būklė pablogėjo nutraukus medikamentus. Tyrimui tinkami pacientai atsitiktinai suskirstyti į 3 grupes: placebo, 25 mg ar 50 mg rofekoksibo, kurių buvo skiriama vieną kartą per dieną ryte. Papildomai tiriamiesiems atliktas funkcinės būklės vertinimas Roland-Moriss klausimynu, nerimas ir depresija įvertinti HAD klausimynu, sveikatos būklė objektyviai vertinama SF-12 klausimynu. Analgeziniam poveikiui sustiprinti, esant reikalui, buvo leidžiama vartoti paracetamolį nuo antros savaitės. Pacientai pakartotinai tirti 1, 2 ir 4 savaitę. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 53,4 m, skausmo intensyvumas 76,4 (±13,9) mm iš 100 mm, 8,4% buvo klasifikuoti, turintys vidutinę ar sunkią depresiją, 18,8% turėjo sunkų ar vidutinį nerimą. Gauti rezultatai rodo, kad rofekoksibas patikimai efektyvesnis už placebo. 50 mg efektas VAS buvo 13,81 mm, o 25 mg dozės – 13,5 mm geresnis nei placebo. Šis skirtumas įvertinus efektą ir atskirai tyrimuose statistškai nesiskyrė. Visose kitose skalėse, išskyrus mentalinį SF-12 skalės komponentą, rofekoksibas buvo efektyvesnis už placebo. Pastebėtas analgezinio efektyvumo skirtumas, gydant pacientus 25 mg rofekoksibo doze ir turintiems nerimo simptomus. Šis efekto skirtumas, lyginant su placebo, priklausė nuo nerimo stiprumo: be nerimo – 19,5 mm, esant nestipriam nerimui – 9,9 mm, vidutiniam ir stipriam nerimui – 1,8 mm. Tokio nerimo poveikio analgeziniam efektui nepastebėta, skiriant 50 mg rofekoksibo, taip pat esant depresijos simptomams, diagnozuotiems HAD skalėje. Tyrimas patvirtino COX 2 inhibitoriams būdingą saugumą. Tyrimo pabaigoje nė vienam pacientui neišsivystė opaligė, nestebėta kraujavimo iš virškinamojo trakto. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo atitinkamai placebo 25 mg, 50 mg grupėse: galvos skausmas (10,1%, 8,2%, 6,6%), viduriavimas (3,5%, 7,3%, 4,8%), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (4,4%, 3,9%, 5,7%). Statistiškai patikimo skirtumo tarp šių grupių nebuvo. Šiuose tyrimuose buvo įvertinti nepa-

geidaujami visiems NVNU būdingi poveikiai inkstams ir kraujagyslėms. Kojų edemos dažnumas placebo grupėje buvo 0,9%, atitinkamai rofekoksibo grupėse 1,7% ir 4,7% 50 mg dozę vartojusių pacientų skirtumas, lyginant su placebo, statistiškai patikimas. Arterinio kraujospūdžio padidėjimas stebėtas 0,9%, 0,9% ir 2,2% tiriamųjų, skirtumas nereikšmingas.

Lyginant šio tyrimo rezultatus su panašiai atliktu tyrimu, vertinančiu tramadolio 200 mg – 400 mg vartoto vieną kartą per dieną efektyvumą, gydant vidutinį, stiprų ir labai stiprų ANS kenčiančius pacientus, galima teigti, kad abiejų tyrimų rezultatai po 4 sav. tyrimo, palyginus su placebo grupe, nesiskiria – gautas panašus analgezinis efektas [27]. Rofekoksibo efektyvumas, nustatytas šiuose lėtinio ANS tyrimuose, atitinka šio preparato efektyvumą gydant pacientus, sergančius osteoartritu, skiriant 25 mg preparato ir lyginant su placebo -VAS -14,3 mm. Roland-Moriss klausimynas parodo pacientų, sergančių ANS, funkcinę būklę ir koreliuoja su paciento darbingumu. Manoma, kad pokytis šiame klausimyne yra statistiškai patikimas, kai jis po gydymo pasikeičia 2–3 balais. Šiame tyrime atitinkamai 25 mg ir 50 mg rofekoksibo grupėse šis rodiklis sumažėjo 2,22 ir 2,30. Anksčiau aptartame tramadolio tyrime šis rodiklis pagerėjo 1,40. Tuo remiantis galima teigti, kad skirtingai nei kiti NVNU, rofekoksibas turi įtaką ne tik sergančiųjų ANS skausmo sumažėjimui, bet ir grįžimui į darbą. Apibendrinant pasakytina, kad po šio kokybiškai atlikto klinikinio tyrimo galima teigti apie bent vieno iš COX 2 preparatų – rofekoksibo analgezinį efektyvumą, taip pat funkcinės būklės pagerėjimą atlikus gydymą, esant ANS. Remiantis šio klinikinio tyrimo patirtimi ir modeliu, ateityje atliekami tyrimai turėtų įvertinti kitų koksibų klininį efektyvumą, esant šiai dažnai ir sunkiai gydomai patologijai.

Gauta:  
2004 02 11

Priimta spaudai:  
2004 03 04

## Literatūra

- Merskey B, Bogduk N. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>nd</sup> edition. IASP Press, 1994.
- Pakula A. Psychophysical validation of the Lithuanian Pain Questionnaire (LPQ) sensory scale: A clinical model. Pain 1984; Suppl. 2. S43.
- Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. Spine 1994; 19: 801–6.
- Saal JS, Franson RC, Dobrow R, Saal JA, White AH, Goldthwaite N. High level inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. Spine 1990; 15(7): 674–8.
- Cavanaugh TM. Neural mechanisms of lumbar pain. Spine 1995; 16: 1804–9.
- Olmalker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. Spine 1998; 23(23): 2538–44.
- Hashizume H, Kawakami M, Nishi H, Tamaki T. Histochemical demonstration of nitric oxide in herniated lumbar discs. A clinical and animal model study. Spine 1997; 22: 1080–4.
- Emre M, Mathies H. Muscle spasms and pain. Partonon, Park Ridge, IL, 1988.
- Hua X-Y, Jinno S, Back SM, Tam EK, Yaksh TL. Multiple mechanisms for the effects of capsaicin, bradykinin and nicotine on CGRP release from tracheal afferent nerves: role of prostaglandins, sympathetic nerves and mast cells. Neuropharmacology 1994; 33: 1147–54.
- Appleton I, Tomlinson A, Mitchell JA, Willoughby DA. Distribution of cyclooxygenase isoforms in murine chronic granulomatous inflammation. Implications for future anti-inflammatory therapy. J Pathol 1995; 176: 413–20.
- Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo D, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of non-steroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal PGE<sub>2</sub> is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. J Neurosci 2001; 21: 5847–53.
- Malmberg AB, Yaksh TL. Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E<sub>2</sub> and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. J Neurosci 1995; 15: 2768–76.
- Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 2001; 410: 471–5.
- Beiche F, Klein T, Nusing R, Neuhuber W, Goppelt-Strube M. Localization of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP3 in the rat lumbar spinal cord. J Neuroimmunol 1998; 89: 26–34.
- Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Elsevier Science B.V., 2002.
- van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. Spine 1997; 22: 2128–56.
- van Tulder MW, Waddell G. Conservative treatment of acute and subacute low back pain. In: Nachemson A, Jonsson E, eds. Neck and back pain: The scientific evidence of causes, diagnosis, and treatment. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2000; 241–69.
- Amlie E, Weber H, Holme I. Treatment of acute low back pain with piroxicam: results of a double-blind placebo controlled trial. Spine 1987; 12: 473–6.
- Lacey PR, Dodd GD, Shannon DJ. A double-blind placebo controlled study of piroxicam in the management of acute musculoskeletal disorders. Eur J Rheumatol Inflamm 1984; 7: 95–104.
- Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with COX-2-selective antiinflammatory drug nimesulide. Results of a randomised, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine 2000; 25: 1579–85.
- Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofly D, Morie M, Rosenberg AG. Effects of Perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement. A randomized controlled trail. JAMA 2003; 18.
- Cannon GW, Caldwell JR, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor Rofecoxib vs Ibuprofen in patients with osteoarthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(5): 978–87.

23. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib phase III protocol 035 study group.
24. Bensen WG, Fiechtner JJ, Mcmillen JI, et al. Inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(11): 1095–105.
25. Hawkey C, Laine L, Simon T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2): 370–7.
26. Katz N, Ju WD, Krupa DA, Sperling RS, Bozalis Rodgers D, Gertz BJ, Gimbel J, Coleman S, Fisher C, Nabizadeh S, Borenstein D. Vioxx Chronic Low Back Pain Study Group. Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind trials. *Spine* 2003; 28(9): 851–9.
27. Schnitzer TJ, Gray WL, Zorba Paster R, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000; 27: 772–8.
28. Saag K, van der Heijde D, Fisher C, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal antiinflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1124–34.

## K. Petrikonis

### LOW BACK PAIN AND COXIBS

#### Summary

Low back pain (LBP) is most prevalent expensive pain syndrome. This definition locates the pain as perceived in the lumbar and/or sacral regions of the spine. Distinguishing between acute and chronic LBP is important because the biological basis, natural history, and response to therapy are different for each category. There are four valid pain descriptors: mild, moderate, severe and unbearable in Lithuanian language. Practical classification of the LBP covers mechanical (with/without leg pain) and medical mechanisms. There is no evidence that any of common causes of mechanical LBP except radicular pain involve inflammation. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) are widely used analgesics for LBP. Their use has been limited by gastroduodenal mucosal injury. Modern specific cyclooxygenase 2 (COX 2) inhibitors coxibs as others NSAIDs are indicated in treatment of LBP for their central analgesic effects. Coxibs have been shown to provide equivalent anti-inflammatory and analgesic efficacy compared to nonselective NSAIDs in a variety of different acute and chronic pain models. The recent 2 highly powered 4-week rofecoxib treatment trials demonstrated significant and sustained analgesia and good tolerance in chronic moderate and severe LBP. These results likely will influence clinical management schemas and promote better reputation of all NSAID's in LBP.

**Keywords:** low back pain, radicular pain, cyclooxygenase inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, coxibs, analgesia, rofecoxib