

# ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТЕНОКСИКАМА В ЛЕЧЕНИИ ДОРСАЛГИЙ

УДК 617.546–009.7–08–092

Поступила 10.06.2011 г.



Д.Н. Ястребов, к.м.н., врач<sup>1</sup>;  
М.В. Шпагин, к.м.н., врач<sup>1</sup>;  
С.Б. Артифехов, д.м.н., профессор, врач<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дорожная клиническая больница №2 на ст. Горький ОАО «РЖД», Н. Новгород, 603033, ул. Таллиннская, 8;

<sup>2</sup>Нижегородский областной клинический диагностический центр, Н. Новгород, 603006, ул. Решетниковская, 2

**Цель исследования** — оценить эффективность эпидурального введения теноксикама, представить патофизиологическое обоснование новых методов лечения дорсалгий.

**Материалы и методы.** Исследовано 75 больных с выраженным интенсивным болевым синдромом в поясничной области, которым проводилась эпидуральная фармакотерапия болевого синдрома. Пациентам 1-й группы (n=50) эпидурально вводился теноксикам — 20 мг в 10–20 мл физиологического раствора, контрольной группы (n=25) — смесь кортикостероидных гормонов и местных анестетиков. Оценка динамики болевого синдрома в процессе лечения проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы и качественно-количественного метода оценки болевого синдрома.

**Результаты.** Представлена концепция дегенеративного каскада в патогенезе дорсалгий. Ближайшие и отдаленные результаты лечения интенсивного болевого синдрома в поясничной области путем эпидурального введения теноксикама показали его эффективность. По сравнению с использованием смеси местных анестетиков и глюкокортикостероидов, этот метод сокращает сроки лечения пациентов с дорсалгиями, способствует более выраженному регрессу болевого синдрома и обеспечивает более длительные ремиссии.

**Ключевые слова:** теноксикам, эпидуральная фармакотерапия, дегенеративный каскад, дорсалгии.

## English

## Pathophysiological substantiation of epidural administration of Tenoxicam in dorsalgia treatment

D.N. Yastrebov, PhD, Physician<sup>1</sup>;  
M.V. Shpagin, PhD, Physician<sup>1</sup>;  
S.B. Artifexov, D.Med.Sc., Professor, Physician<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Railway Clinical Hospital No.2, Gorky Station, Joint Stock Company "Russian Railway", Tallinskaya St., 8, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603033;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Diagnostic Centre, Reshetnikovskaya St., 2, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603006

**The aim of the investigation** is to assess the efficiency of Tenoxicam epidural administration, and represent pathophysiological substantiation of new techniques of dorsalgias treatment.

**Materials and methods.** There have been examined 75 patients with intense lumbar pain syndrome who underwent epidural pharmacotherapy of pain syndrome. The 1st group (n=50) had epidural Tenoxicam introduction, by 20 mg in 10–20 ml of saline solution, the control group (n=25) was given the combination of corticosteroids and local anesthetics. The pain syndrome dynamics in the process of treatment was assessed using visual-analog scale and qualitative and quantitative method of pain syndrome assessment.

**Results.** The concept of degenerative cascade in dorsalgia pathogenesis has been represented. Short- and long-term treatment results of intense lumbar pain syndrome by Tenoxicam epidural introduction have shown its efficiency. Compared to the use of combination of local anesthetics and glucocorticosteroids, the present method reduces the period of treatment of patients with dorsalgias, and contributes to marked regress of pain syndrome and prolonged remissions.

**Key words:** Tenoxicam, epidural pharmacotherapy, degenerative cascade, dorsalgias.

Для контактов: Ястребов Дмитрий Николаевич, тел. моб. +7 905-194-85-29; e-mail: yastrebov\_dmitri@list.ru

Боль в спине (БС) вследствие широкого распространения, в том числе у лиц молодого и среднего трудоспособного возраста, вошла в число приоритетных направлений, рекомендованных ВОЗ к детальному изучению в рамках «Десятилетия костей и суставов» (The Bone and Joint Decade 2000–2010 гг.) [1]. БС встречается у 70–90% взрослой популяции и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1]. По данным экспертов ВОЗ, в развитых странах распространенность БС достигает размеров неинфекционной эпидемии [2]. Дорсалгия — болевой синдром в спине, обусловленный дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата (дуготростчатые суставы, межпозвонковый диск, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур (корешок, нерв) [3].

Патогенетические механизмы возникновения БС, радикулярных болевых синдромов изучаются давно. Существует ряд теорий, объясняющих причину возникновения дистрофических изменений в межпозвонковом диске: инволюционная, аутоиммунная, травматическая, аномалийная. По мнению сторонников гормональной теории возникновения остеохондроза позвоночника, вначале появляются гормональные нарушения, далее — дистрофические изменения в организме, затем вовлекаются межпозвонковые диски.

Согласно информационно-структурной теории боли [4], в основе патогенеза дорсалгий лежит формирование одной или нескольких ноциогенных структур. Некоторые механизмы этого формирования при хронизации поясничной боли объясняются теорией дегенеративно-го каскада (см. рисунок).

В межпозвонковом диске главная механическая роль отводится двум большим макромолекулярным компонентам: агрекановым цепям, составляющим большинство протеогликанов диска, и коллагеновым волокнам 1-го и 2-го типа. С нарастанием дегенеративных изменений вследствие проникновения факто-

ра роста увеличивается количество нервов и сосудов, преимущественно в области трещин и щелей. Пролиферация клеток ведет к образованию кластеров, особенно в ядре. Наряду с пролиферацией увеличивается количество погибших клеток с явлениями некроза и апоптоза. Наибольшие биохимические изменения в дегенерируемом диске связаны с потерей протеогликанов и уменьшением уровня гликозаминогликанов. Важнейшим моментом является потеря коллагеновых волокон, что связано с повышением ферментативной активности и большей денатурацией волокон 2-го типа. Увеличиваются содержание фибронектина и его фрагментирование с нарастанием дегенерации диска. Фрагменты фибронектина подавляют синтез агреканов, увеличивается образование матрикс-металлопротеиназы и агрекиназы. Потеря протеогликанов и дезорганизация матрикса приводят к другому важному последствию — нарушению способности к оптимальному распределению напряжений. Нагрузки и возникающие напряжения распределяются несколько иным образом в конечной пластине и в фиброзном кольце. Возникают зоны, где внутритканевые напряжения и давления превосходят определенные значения, возбуждая А-дельта-рецепторы. Создаются условия для формирования ноциогенной структуры.

Начавшись в межпозвонковом диске, дегенеративный процесс переходит на тела позвонков, межпозвонковые суставы и весь связочный аппарат.

В практике лечения поясничных вертеброгенных болевых синдромов, связанных с грыжей межпозвонкового диска или возникающих вследствие перенесенных операций на позвоночнике (болевой синдром при так называемом синдроме неудачных оперативных вмешательств на позвоночнике), используются хирургические и консервативные методы. Одним из консервативных методов лечения является эпидуральное введение лекарственных препаратов с целью патогенетического воздействия на боль, которое осуществляют с помо-



Дегенеративный каскад

щью временной катетеризации эпидурального пространства, и выполнение эпидуральных блокад при помощи спинальных игл.

Для лечения поясничных и корешковых болевых синдромов используют введение кортикостероидных гормонов, для чего применяется инъекционная форма различных стероидных гормонов — гидрокортизон, дексаметазон, метил-преднизолон и др. [5, 6]. Широко распространено лечение путем введения в эпидуральное пространство местных анестетиков различной концентрации. При этом часто используется совместное введение смеси кортикостероидных гормонов и местных анестетиков [5, 6].

Применяемые способы лечения вертеброгенных заболеваний нервной системы, в клинической картине которых доминирующим является болевой синдром, требуют использования относительно дорогостоящих фармпрепаратов. Кроме того, введение местных анестетиков сопровождается возникновением неприятных субъективных ощущений у пациентов в виде онемения, слабости нижних конечностей; помимо этого введение как местных анестетиков, так и стероидных гормонов вызывает изменение гемодинамики и иногда осложнения, требующие медикаментозной коррекции [5, 6]. Известна высокая сенситизирующая способность местных анестетиков, что может также существенно затруднять лечение. Все вышеизложенное обуславливает разработку новых способов лечения дорсалгий, основанных на применении других групп фармпрепаратов для введения в эпидуральное пространство с целью воздействия на различные ноциогенные зоны и ликвидации ряда ноциогенных структур.

Новым способом лечения острых и хронических корешковых болевых синдромов является регионарное воздействие на организм больного путем эпидурального введения нестероидных противовоспалительных средств группы оксикамов в дозировках, разрешенных для парентерального применения.

**Цель исследования** — оценить эффективность эпидурального введения теноксикама, представить патофизиологическое обоснование новых методов лечения дорсалгий.

**Материалы и методы.** Исследовано 75 больных с выраженным интенсивным болевым синдромом в поясничной области. Средний возраст составил  $41,7 \pm 8,0$  года. Мужчин — 49%, женщин — 51%. Средняя продолжительность заболевания  $128,0 \pm 9,0$  нед (минимальная — 2 нед, максимальная — 17 лет).

Всем больным проводилась эпидуральная фармакотерапия болевого синдрома. 50 пациентам (1-я группа) с разрешения Этического комитета Нижегородской медицинской академии эпидурально вводился теноксикам — 20 мг в 10–20 мл физиологического раствора. Блокады выполнялись ежедневно, в среднем курс лечения продолжался  $5,0 \pm 2,0$  дня. 2-ю группу (контрольную) составили 25 человек, которым проводилось эпидуральное введение смеси кортикостероидных гормонов и местных анестетиков (7 мг бетаметазона + 20 мл 0,25% раствора бупивакаина гидрохлорида), в среднем в течение  $7,0 \pm 2,0$  дня.

Всем больным выполнялась магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника для верификации ноциогенных структур (грыжи межпозвонкового диска, спаечный процесс). Учитывались субъективные ощущения и данные объективного неврологического осмотра. Оценка динамики болевого синдрома в процессе лечения осуществлялась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и качественно-количественного метода оценки болевого синдрома.

Обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты 1-й группы субъективно оценивали свои боли в  $7,8 \pm 0,8$  балла, 2-й — в  $7,4 \pm 0,6$  балла по ВАШ. Качественно-количественные характеристики болевого синдрома в группах при госпитализации существенно не различались (см. таблицу).

Сроки госпитализации в 1-й группе составили  $5,8 \pm 1,3$  койко-дня, в контрольной группе —  $10,2 \pm 1,3$  койко-дня ( $p=0,0412$ ).

При выписке пациенты 1-й группы субъективно оценивали свои боли в  $1,3 \pm 0,5$  балла по ВАШ, тогда как в контрольной группе — в  $3,8 \pm 0,7$  балла. Острой боли не испытывал ни один пациент. Количество зон с тугой

**Болевые проявления у пациентов с поясничными болями до госпитализации и после лечения ( $M \pm m$ )**

Время исследования	Болевые проявления, баллов					
	Острая боль	Тупая боль	Жжение	Покалывание	Гипоалгезия	Мышечные спазмы
До госпитализации						
1-я группа	$5,1 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,4$
2-я группа	$4,9 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,7$
При выписке						
1-я группа	0	$0,70 \pm 0,06^*$	0	$0,70 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,04^{**}$	0
2-я группа	0	$1,8 \pm 0,9$	0	$0,80 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,06$	0

Примечание: статистически значимая разница значений показателей в 1-й и 2-й группах: \* —  $p=0,029$ ; \*\* —  $p=0,031$ .

болью и зон гипоальгезии было статистически значимо больше у пациентов 2-й группы.

В процессе сбора анамнеза болевого синдрома установлено, что результатом применения теноксикама стала более стойкая ремиссия болевого синдрома. Приступы острой боли возникали у незначительного числа пациентов через 1,5–2,0 года при грубом нарушении режима (обычно резкий подъем тяжести). Полного устранения тупой боли не отмечалось ни в одной группе, так как компрессионный механизм патогенеза болевого синдрома устранен не был. Однако уровень тупой боли в группе, где использовался теноксикам, был значительно ниже. Аналогичные изменения отмечаются и при анализе вегетативно-сосудистого компонента болевого синдрома (жжение, покалывание, мышечный спазм). Эти болевые проявления уменьшались, но полностью за период наблюдения (до 3 лет) не исчезали. Число зон гипоаналгезии также уменьшалось, но в обеих группах наблюдения они сохранялись.

Известно, что нестероидные противовоспалительные средства в целом хорошо ингибируют циклооксигеназу (простагландинсинтетазу) — фермент, катализирующий конверсию арахидоновой кислоты в циклический эндопероксид — предшественник простагландинов [6]. Все нестероидные противовоспалительные средства в той или иной мере помимо действия на простагландины способны ингибировать миграцию нейтрофилов и реактивность лимфоцитов, что также объясняет их благоприятное противовоспалительное и анальгезирующее действие. У теноксикама эти свойства проявляются наиболее ярко, поэтому в случае эпидурального введения происходит весьма эффективное воздействие на асептическое воспаление, представляющее в известном смысле развернутую иммунологическую реакцию в ответ на попадание антигенов (которые образуются при дегенеративно-деструктивных процессах в позвоночнике и окружающих структурах) в эпидуральное пространство, что имеет место при протрузии межпозвоночного диска, спаечном процессе в эпидуральном пространстве и др.

**Заключение.** Полученные данные показывают высокую эффективность эпидурального применения теноксикама при вертеброгенных болевых синдромах. Установлена оправданность такого применения. Эпидуральное введение оксикамов способствует устранению или уменьшению регионарных патологических изменений в зоне дискоррадикалярного конфликта и приводит к перестройке нейрорефлекторных, нейрогуморальных и иммунобиологических реакций организма.

#### Литература

1. WHO Department of noncommunicable disease management. *Low back pain initiative*. Geneva, 1999.
2. Камчатнов П.Р. Современные подходы к ведению больных с болью в спине. *Consilium medicum* 2004; 8: 557–561.
3. Боронстайн Д. Эпидемиология, этиология, диагностическая оценка и лечение поясничной боли. *Международн мед журн* 2000; 35: 36–42.
4. Назаров В.М., Богомолов С.Д., Трошин В.Д., Жилаев Е.А. Эпидуральная фармакотерапия боли. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2001.
5. Hadjipavlou A.G., Tzermiadianos M.N., Bogduk N. et al. The pathophysiology of disc degeneration. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90(10): 1261–1270.
6. Богомолов С.Д., Назаров В.М. Нейросетевое моделирование хронического болевого синдрома. Патологическая боль. В кн.: Тезисы Российской научно-практической конференции. Новосибирск; 1999.

#### References

1. WHO Department of noncommunicable disease management. *Low back pain initiative*. Geneva, 1999.
2. Kamchatnov P.R. *Consilium medicum* 2004; 8: 557–561.
3. Boronstain D. *Mezhdunar Med Z* 2000; 35: 146–154.
4. Nazarov V.M., Bogomolov S.D., Troshin V.D., Zhilyaev E.A. *Epidural'naya farmakoterapiya boli* [Epidural pharmacotherapy of pain]. Nizhny Novgorod: Izd-vo NGMA; 2001.
5. Hadjipavlou A.G., Tzermiadianos M.N., Bogduk N. et al. The pathophysiology of disc degeneration. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90(10): 1261–1270.
6. Bogomolov S.D., Nazarov V.M. *Tezisy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Abstracts of Russian scientific conference]. Novosibirsk; 1999.