

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

Возможности патогенетического лечения
хронической боли в спине

Л.И. Алексеева, Г.Н. Бельская, Ю.В. Каракулова,
А.Н. Комаров, Л.И. Рейхерт, А.И. Федин, Т.А. Филимонова,
Т.А. Щербоносова, А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов



PAININFO.RU

Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине

Л.И. Алексеева¹, д-р мед. наук, профессор, Г.Н. Бельская², д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой, Ю.В. Каракулова³, д-р мед. наук, профессор, А.Н. Комаров⁴, канд. мед. наук, Л.И. Рейхерт⁵, д-р мед. наук, профессор, А.И. Федин⁶, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой, Т.А. Филимонова³, аспирант, Т.А. Щербоносова⁷, канд. мед. наук, зав. кафедрой, А.Б. Данилов⁸, д-р мед. наук, профессор, Ал.Б. Данилов⁸, д-р мед. наук, профессор

¹ Отдел метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

² Кафедра неврологии, ФПДПО ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России

³ ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера»

⁴ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ

⁵ ФГБОУ ВО «Тюменская ГМА»

⁶ ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

⁷ Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и психиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», заведующая неврологическим отделением КГБУЗ «Клиническая больница №1 им. профессора Сергеева» МЗ ХК

⁸ Кафедра нервных болезней ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Ассоциация междисциплинарной медицины

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время боль в спине представляет собой глобальную медицинскую проблему с высоким социально-экономическим значением [1–3]. Несмотря на многочисленные научные исследования, рекомендации, основанные на доказательной медицине, лечение пациентов с болью в спине не становится лучше и количество таких больных с каждым годом только увеличивается. Главной проблемой в лечении является хроническая боль, которая не всегда коррелирует с патологией структур позвоночника, выявляемой при нейровизуализации.

Современная терапия боли в спине имеет в основном симптоматическую направленность, начиная от уменьшения болевого синдрома, заканчивая более решительными оперативными вмешательствами на позвоночнике. Однако эти методы не затрагивают патогенетическое звено. Традиционно считается, что основной причиной хронической лumbalгии является дегенерация межпозвонкового диска [2].

В последние годы существенно расширились знания о том, что происходит в межпозвонковом диске с возрастом и как это может привести к боли в спине. Дегенерация диска имеет место во время нормального процесса старения, а в пораженном диске она ускоряется. Это многофакторный процесс, зависящий от механических нагрузок, давления, генетических факторов и изменений в клеточной биологии диска [4–6]. Избыточный вес, старение, курение, чрезмерные осевые нагрузки, вибрации усугубляют этот процесс. Боль может возникнуть уже на третьем десятилетии жизни, а низкий социальный статус, недостаток образования, уровня культуры, гиподинамия, курение, тревога, депрессия, катастрофизация способствуют хронификации боли.

Дискогенная боль является одной из основных причин хронической неспецифической боли в спине. В ее основе лежит дегенерация межпозвонкового диска, представляющая собой сложный многофакторный процесс, включающий как возрастные изменения, так и повреждение тканей, вызванное чрезмерной физической нагрузкой и другими факторами. В настоящее время все больше исследований посвящено изучению так называемого паттерна SASP (senescence-associated secretory phenotype), лежащего в основе патогенеза многих заболеваний, связанных со старением, в том числе и дегенерации хрящевой ткани [4–6]. Суть данного процесса заключается в накоплении в межпозвонковом диске «стареющих» клеток, лишенных репаративных способностей и одновременной утраты функционально сохранных хондроцитов. «Стареющие клетки» секрециируют провоспалительные цитокины (ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, циклооксигеназу-2), хемокины, матриксные металлопротеиназы, ростовые факторы, что ведет к усилению катаболизма клеток, мощной воспалительной реакции, деструкции клеточного матрикса, что запускает механизмы апоптоза и аутофагии и в конечном итоге приводит к дегенерации диска.

С учетом этих представлений, возник определенный интерес к лекарственным средствам, обладающим противоцитокиновыми свойствами, способными тормозить процессы воспаления внутри диска и таким образом препятствовать его дегенерации и развитию дискогенной боли. К перспективным направлениям патогенетической терапии хронической неспецифической боли в спине относится использование блокаторов SASP (хондроитина сульфат, ингибиторы интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли), разработка анткатаболических препаратов (ингибиторы металлопротеиназ), тера-

пия стволовыми клетками, генно-инженерная терапия [6, 7]. Применение этих средств стали рассматривать как патогенетическую терапию хронической неспецифической боли в спине [7].

Одним из препаратов, обладающим потенциалом для патогенетической терапии хронической неспецифической боли в спине, является препарат Румалон. Это оригинальный инъекционный хондропротектор, гликозаминогликан-пептидный комплекс. Производится из натурального сырья (хрящи и костный мозг телят возрастом до 6 месяцев). При производстве Румалона используется натуральное высококачественное сырье, которое соответствует требованиям по безопасности Всемирной организации здравоохранения (в том числе и в отношении прионов), что подтверждено специальными сертификатами. Механизм его действия имеет несколько точек приложения: препарат стимулирует синтез протеогликанов, коллагена II типа, гиалуроновой кислоты в хондроцитах, противодействует подавляющему действию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -6) на синтез протеогликанов в хрящевой ткани, повышает уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, снижает активность коллагеназы и гиалуронидазы. Эффективность и безопасность препарата была подтверждена несколькими крупными зарубежными и отечественными клиническими исследованиями при остеоартрозе коленных и тазобедренных суставов [8–11]. С учетом вышеуказанных свойств Румалона нами было проведено исследование его эффективности в качестве патогенетической терапии у пациентов с хронической неспецифической болью в спине.

Целью исследования стало изучение эффективности и безопасности применения препарата Румалон в патогенетическом лечении хронической неспецифической боли в спине.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовал 91 пациент (мужчины — 33, женщины — 58) с хронической неспецифической болью в спине (НБС). Средний возраст составлял $55,90 \pm 9,86$, средний вес — $77,49 \pm 13,70$. Средняя длительность НБС до включения в исследование — $25,48 \pm 21,64$ недели.

Критериями включения были: возраст от 35 до 70 лет, наличие хронической неспецифической боли в спине (включая радикулопатии) длительностью не менее 3 месяцев, интенсивность боли более 40 мм (по шкале ВАШ), подписанное информированное согласие пациента и готовность соблюдать указания врача. Критерии исключения: длительность НБС менее 3 месяцев, специфические причины боли в спине, терапия другими хондропротекторами в течение предшествующих трех месяцев, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (печеночная или почечная недостаточность, неконтролируемая АГ, нес-

табильная стенокардия, онкология, сахарный диабет 1 типа), острые (или обострение хронической) язвенная болезнь желудка или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца, диагностированные психические заболевания, индекс массы тела более $40 \text{ кг}/\text{м}^2$, известная гиперчувствительность к препаратам проводимой терапии.

Для сравнения эффективности монотерапии Румалоном и его комбинации с НПВП пациенты были разделены на две группы. Группа 1 включала 61 пациента, которые получали терапию препаратом Румалон по следующей схеме: 1-й день — 0,3 мл в/м, 2-й день — 0,5 мл в/м, начиная с 3 дня — по 1 мл через день. Полный курс — 25 в/м инъекций. Группа 2 включала 30 пациентов, которые получали терапию препаратом Румалон по той же схеме + Мелоксикам 7,5 мг в течение 10 дней. Пациентам обеих групп было разрешено принимать парацетамол при необходимости дополнительного купирования боли.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть визита включала: оценку жалоб, сбор анамнеза заболевания и неврологическое обследование. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Нейропатический компонент боли оценивался с помощью шкалы DN4. Уровень функциональной активности определялся по опроснику Роланда-Морриса, а динамика качества жизни — по EuroQoL-5D. Психологическое состояние пациента оценивалось по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а оценка болевого восприятия — по Шкале катастрофизации хронической боли. Также учитывались уровень психологической устойчивости (Шкала оценки стрессоустойчивости) и качество сна, которое оценивалось с помощью Питтсбургского опросника (PSQI). Лабораторное обследование включало в себя определение С-реактивного белка (СРБ) в крови исследуемых в качестве информативного маркера неспецифического воспаления, который косвенно отражает активность провоспалительных цитокинов [12].

Продолжительность исследования составила 3 месяца (активная терапия — 50 дней и последующее наблюдение — до 90 дней). В течение наблюдения было проведено 5 визитов: до начала терапии (визит 0), через 2 недели (визит 1), через месяц (визит 2), через 50 дней (визит 3), через 90 дней (визит 4).

Во время всех посещений проводилось полное клиническое обследование согласно дизайну исследования. Лабораторный показатель неспецифического воспаления — СРБ измерялся до начала курсового лечения (визит 0), по завершении терапии (визит 3) и через 1,5 месяца после его окончания (визит 4).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica v. 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате лечения отмечалось достоверное снижение интенсивности болевого синдрома в обеих группах уже ко второй неделе терапии. Снижение интенсивности боли отмечалось на протяжении не только курса лечения, но и сохранялось после его окончания через 3 месяца. При этом достоверных отличий между группами по этому параметру не было выявлено на протяжении всего исследования (рис. 1).

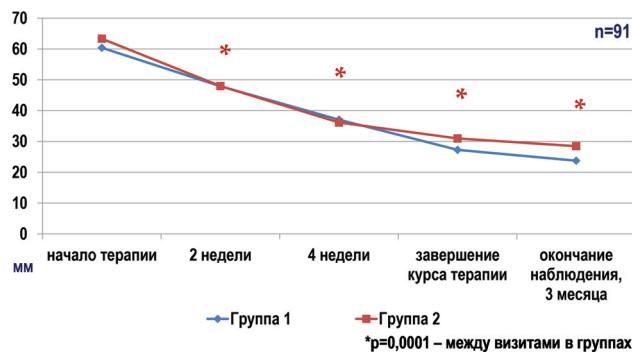


Рис. 1. Интенсивность боли в спине по ВАШ

У 39 пациентов 1 группы и 19 пациентов 2 группы помимо НБС была выявлена боль в суставах. Анализ интенсивности боли в суставах у этих пациентов обеих групп показал планомерное статистически достоверное снижение интенсивности боли также ко второй неделе. Через 3 месяца после завершения курса лечения интенсивность боли оставалась на низком уровне (рис. 2).

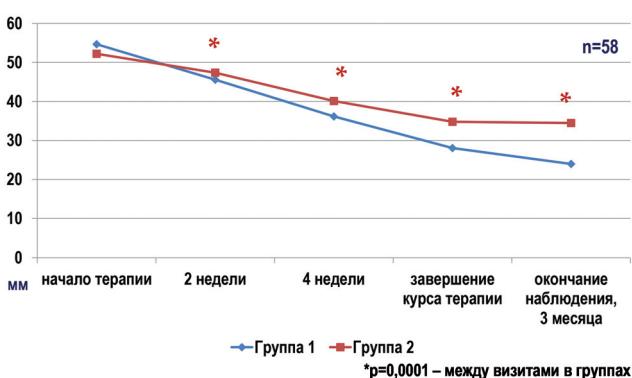


Рис. 2. Интенсивность боли в суставах по ВАШ

Выраженность нейропатического компонента уменьшалась на протяжении всего курса лечения и дальнейшего наблюдения. По опроснику DN4 отмечено постепенное снижение выраженности характеристик нейропатического компонента в обеих группах, достигающее степени достоверности к концу курса терапии (рис. 3).

Такая же закономерность отмечалась при анализе функциональной двигательной активности пациентов. По опроснику Роланда-Морриса отмечено исходно одинаковое в обеих группах нарушение функциональных способностей. После курса лечения получе-

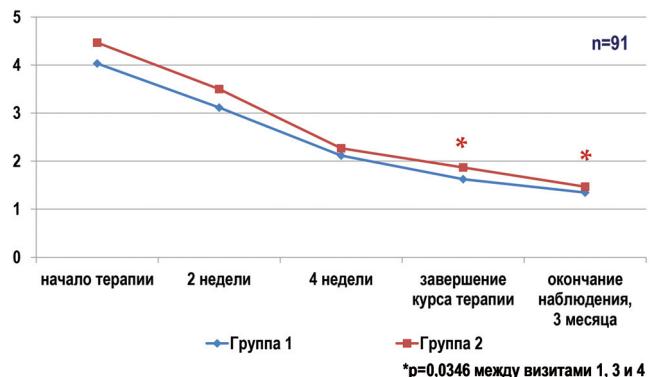


Рис. 3. Оценка нейропатического компонента по шкале DN4

но достоверное снижение параметра этого опросника в обеих группах, а также дальнейшее его снижение после 3-месячного наблюдения (рис. 4).

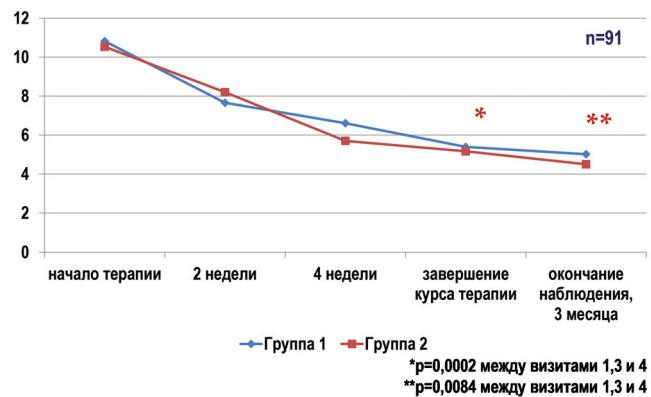


Рис. 4. Динамика двигательной функциональной активности по шкале Роланда-Морриса

В результате проведенного исследования у пациентов на монотерапии Румалоном отмечено улучшение качества сна (PSQI — среднее значение до начала терапии 14,11 балла, конец наблюдения — 10,51 балла), уменьшение степени катастрофизации хронической боли (среднее до начала терапии — 20,83 балла, конец наблюдения — 9,01 балла), статистическая достоверность — $p = 0,0005$ между визитами 0 и 4. Достигнуто уменьшение тревоги и депрессии (среднее значение группы до лечения 14,95 балла, среднее значение последнего визита — 6,77 балла, $p = 0,0095$ между визитами 0 и 4) и повышение уровня стрессоустойчивости (среднее значение до начала терапии 18,18 балла, среднее значение на конец наблюдения — 16,2 балла, $p = 0,0005$ между визитами 1 и 4 в группе). Такая же закономерность наблюдалась в группе комбинированной терапии. Достоверных отличий между группами сравнения по вышеуказанным параметрам получено не было.

У пациентов обеих групп отмечалось достоверное повышение качества жизни по шкале EuroQoL-5D в среднем в два раза к завершению курса терапии и дальнейшее улучшение через 3 месяца наблюдения (рис. 5).

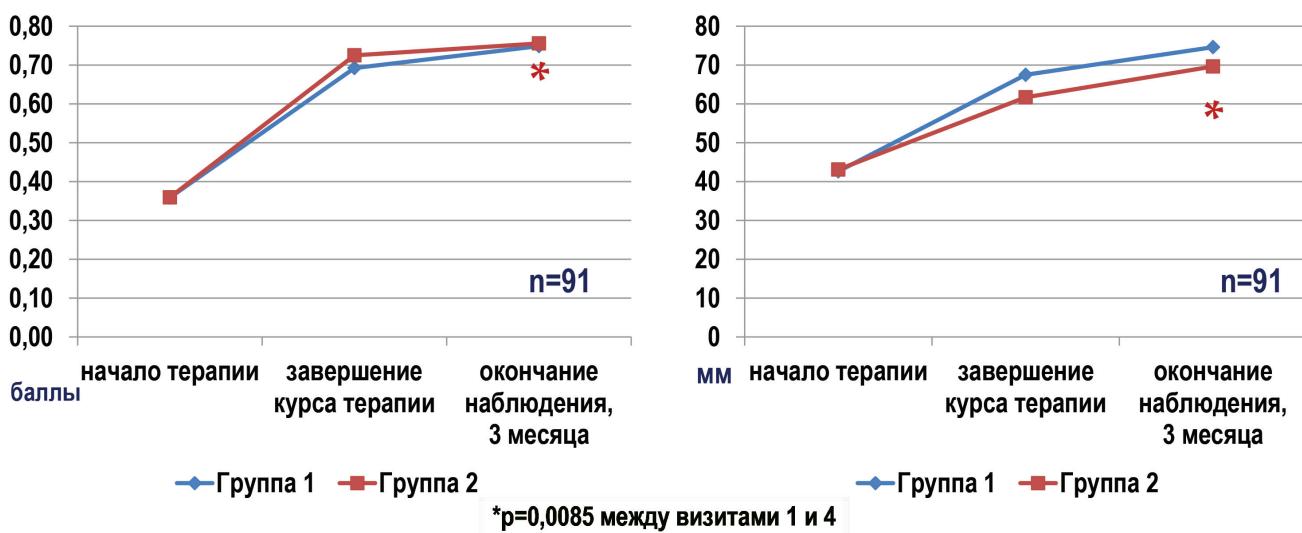


Рис. 5. Качество жизни по опроснику EuroQoL-5D

Показатели С-реактивного белка были невысокими в фоне в обеих группах и достоверно не изменились после курса лечения, хотя отмечалась некоторая тенденция к его снижению (рис. 6).

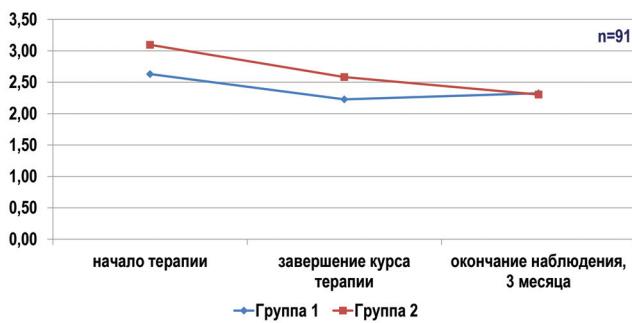


Рис. 6. Динамика СРБ

В процессе лечения препаратом Румалон и при 3-месячном наблюдении после окончания курса терапии не было отмечено нежелательных явлений ни у одного пациента в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

При комплексном обследовании пациентов с неспецифической болью в спине выявлен выраженный хронический болевой синдром, влияющий на психоэмоциональное состояние, физическую и социальную активность пациентов, качество сна, значительно снижающий качество жизни.

В результате проведенного курса лечения препаратом Румалон получено достоверное снижение болевого синдрома в спине в короткие сроки (до 14 дней, что соответствует 5–6 инъекциям с момента старта терапии). Кроме того, обезболивающий эффект сохранялся в течение 1,5 месяцев с момента завершения терапии. Следует отметить постепенный регресс нейропатического компонента боли, что указывает на центральные механизмы действия Румалона. Здесь следует подчеркнуть, что динамика обезболивающе-

го эффекта, полученного в нашем исследовании, соответствует таковой при лечении боли при остеоартрите: постепенный, но нарастающий эффект по мере проведения курса инъекций и эффект «последействия», когда после завершения терапии на протяжении 3 месяцев наблюдения отмечается низкий уровень боли [8–10]. Возможно, это связано с особенностью действия Румалона на цитокиновое воспаление, что косвенно подтверждается тенденцией к снижению уровня СРБ. В дальнейшем представляет большой интерес анализ динамики боли в зависимости от исходного уровня СРБ и индекса массы тела. Также важно отметить, что в группе комбинированной терапии (Румалон + Мелоксикам) не было получено существенных отличий в динамике по сравнению с группой монотерапии Румалоном. Эти данные в определенной степени могут свидетельствовать о меньшей роли ЦОГ-зависимого воспаления в патогенезе хронической НБС и, напротив, возможно более существенной роли цитокинового воспаления и других механизмов. Полученный факт имеет важное клиническое значение, поскольку еще раз подтверждает нецелесообразность использования НПВП для лечения хронической боли в спине [1, 2]. В дополнение следует заметить, что с точки зрения клинической практики становится понятным, почему необходим именно полный курс лечения (25 инъекций) на протяжении длительного периода времени и не стоит рассчитывать на стойкий и продолжительный эффект, используя более короткие курсы терапии Румалоном.

За время наблюдения у пациентов обеих групп повысилась физическая активность, улучшились показатели сна, психоэмоционального статуса и социального функционирования. Достоверно снизился уровень катастрофизации боли. В целом это отразилось на повышении качества жизни пациентов. Это имеет принципиальное значение для оценки эффективности терапии хронической боли, так как именно низкая физическая активность, тревожность, страх, депрессия, плохой сон и высокий уровень катастрофизации явля-

ются ключевыми факторами, приводящими к хронификации боли и рецидивам [1]. Хотелось бы заметить, что иногда врачи в качестве основной цели терапии рассматривают полное устранение боли. Однако следует подчеркнуть, что тактически такая задача оправдана при терапии острой боли в спине, но при лечении хронической боли доказано, что восстановление двигательной активности, нормализация эмоционального состояния, улучшение качества ночного сна, выработка конструктивных копинг-стратегий являются стратегически более важными, чем просто купирование боли любой ценой.

Интерес к патогенетической терапии боли в спине во многом связан с признанием важной роли физической активности, питания, метаболических, психосоциальных факторов на патофизиологические механизмы дегенерации межпозвонкового диска и старения организма в целом. Большое внимание уделяется системным процессам, в частности системному воспалению (*low grade systemic inflammation*), при ведущей роли провоспалительных цитокинов [13]. В этом плане, наряду с нефармакологическими методами лечения и рекомендациями по движению, питанию, поведению и др., применение лекарств, способных влиять на провоспалительные цитокины, представляется целесообразным. Использование таких средств оправдано не только с точки зрения влияния исключительно на болевой синдром, но и с точки зрения коморбидности. В нашей работе было отмечено уменьшение как боли в спине, так и боли в суставах одновременно, при этом не было отмечено никаких нежелательных эффектов.

Многочисленные исследования последних двух десятилетий убедительно показали принципиальное отличие в лечении острой и хронической боли в спине [1–3]. В первом случае — быстрое купирование боли (НПВП, миорелаксанты), устранение страха, плавное возвращение к повседневной адекватной двигательной активности. Во втором — индивидуально подобранная программа терапии, основанная на биopsихосоциальном подходе. Роль НПВП здесь минимальна. Из фармакологических средств на первый план выходят препараты, способные влиять на сложные много-

компонентные процессы воспаления (SASP) в тканях позвоночника и непосредственно в межпозвонковом диске. Патогенетическая фармакотерапия в этом плане становится приоритетной [7].

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет рассматривать препарат Румалон как эффективное и безопасное средство для патогенетической терапии хронической неспецифической боли в спине. Включение его в мультимодальную программу лечения и реабилитации пациентов с хронической болью в спине, основанной на принципах биopsихосоциального подхода, представляется целесообразным и перспективным.

Литература

1. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биopsихосоциальный подход. — М.: АММ ПРЕСС, 2016.
2. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов // Боль. — 2003. — № 1. — С. 5–16.
3. Loeser J.D. Chapter 2. Pain as a disease. Handbook of Clinical Neurology, Volume 81, 2006, p. 11–20. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain // Lancet 2016; 10: 140–153.
4. Risbud MV, Shapiro IM . Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content // Nat Rev Rheumatol. 2014 Jan; 10 (1): 44–56.
5. Keita Ito, Laura Creemers. Mechanisms of Intervertebral Disk Degeneration/Injury and Pain: A Review // Global Spine J 2013; 3: 145–152.
6. Feng C, Liu H, Yang M, Zhang Y, Huang B, Zhou Y. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways // Cell Cycle. 2016; 15 (13): 1674–1684.
7. Jackson Mwale. Molecular Therapy for Disk Degeneration and Pain // Global Spine J 2013; 3: 185–192.
8. Алексеева Л.И., Корякин А.Н., Смирнов А. В., Беневоленская Л.И. Применение румалона при гонартрозе // Тер. архив. — 1997. — № 5. — С. 64–66.
9. Gramajo RJ et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee // Curr Med Res Opin. 1989; 11 (6): 366–73.
10. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee // Curr Med Res Opin. 1987; 10 (9): 625–33.
11. Kunev K, Eashkov R, Arnaudova P, Altunova lu. The long-term treatment of gonarthrosis with rumalon // Vutr Boles. 1990; 29 (5): 62–4.
12. Du Clos TW; Function of C-reactive protein; Ann Med 2000 May; 32 (4): 274–8.
13. Guarner V, Rubio-Ruiz ME (2015). Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease // Interdiscip Top Gerontol, 40: 99–106.

Румалон®

гликозаминогликан-пептидный комплекс
раствор для инъекций 1 мл № 25
1 мл № 10

Эффективное патогенетическое воздействие на три важнейших компонента неспецифического болевого синдрома в спине:

- уменьшение воспаления
- улучшение питания
- стимуляция собственных процессов репарации в позвоночнике



NB!

- ✓ Снижает интенсивность боли в спине уже на 5-6 инъекции¹
- ✓ Вызывает регресс нейропатического компонента боли по шкале DN4¹
- ✓ 69% пациентов отказались от приёма НПВП к концу курса терапии
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25



1. А.Б. Данилов и соавт. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. Manage pain май 2018 № 2