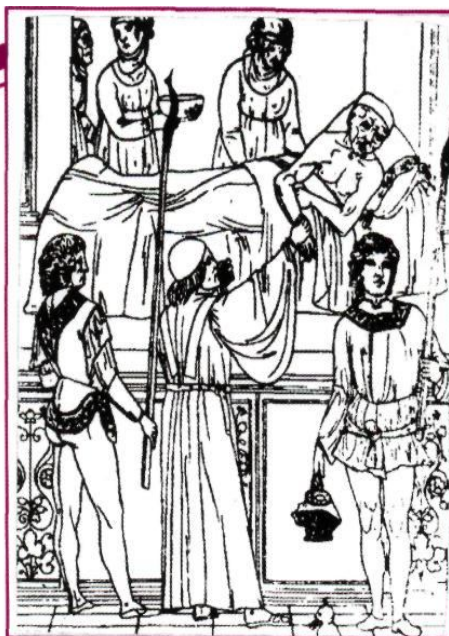


ISSN 0040-3660



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ

ЖУРНАЛ

Том 81

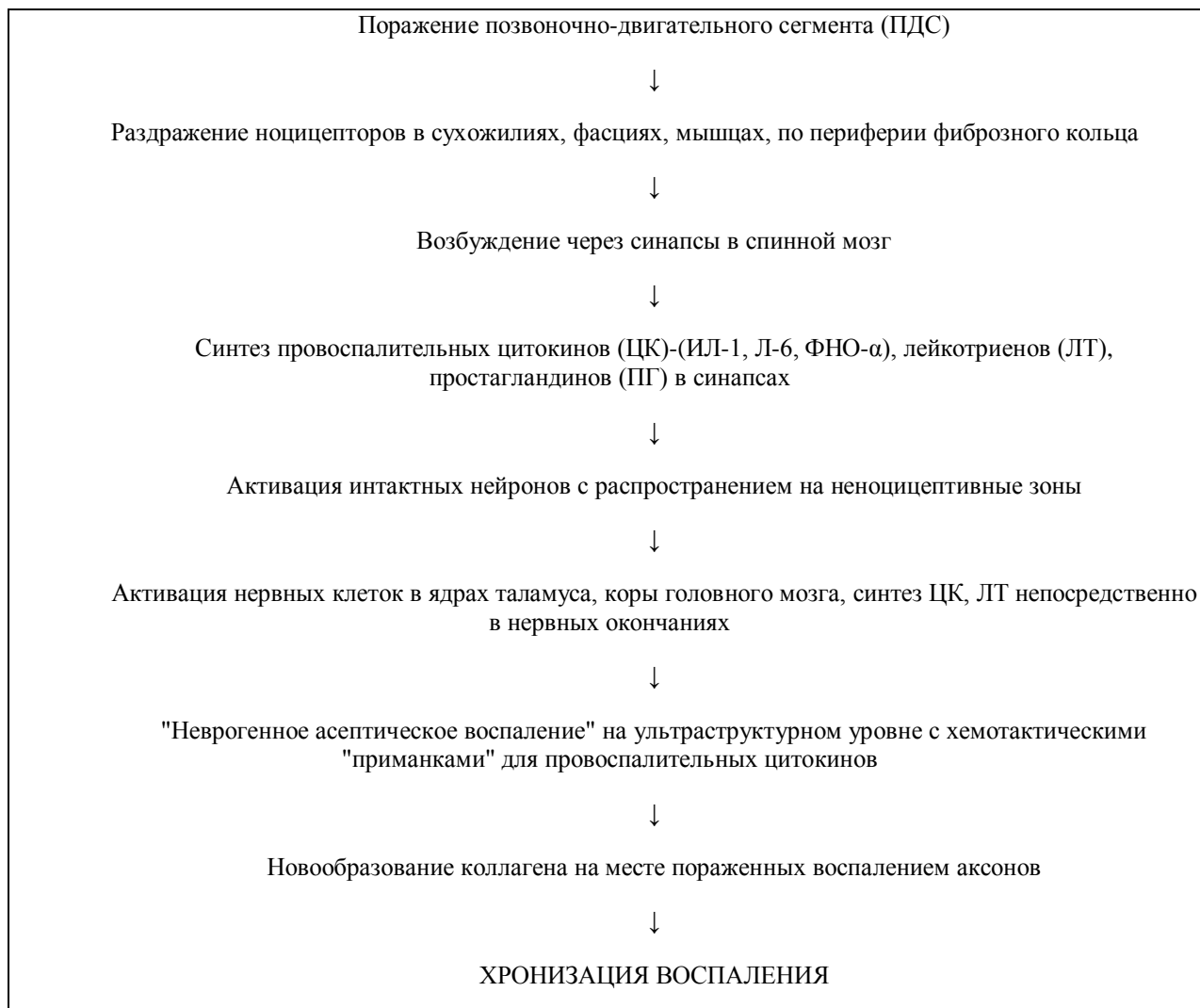
10.2009

Боль в нижней части спины у молодых – новый подход к терапии

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава им. Н.И.Пирогова, 119041, Москва, Ленинский проспект, 8, корп.10, ²Центральный военный клинический авиационный госпиталь №27, 107014, поперечный просек, 17

Боль в нижней части спины (БНС) для большинства людей это первый серьезный недуг, который влечет за собой ограничение трудоспособности в молодом возрасте [4]. Обоснованность и рациональность лечебной тактики в отношении развившегося болевого эпизода, в большинстве случаев, является основополагающим фактором исхода заболевания. Так, согласно многочисленным скрининговым исследованиям, 30-60% пациентов имеют рецидив БНС в течение 1 недели, 60-90% – в течение 6 недель, 95% - в течение 12 недель и 40% - в течение полугода от начала терапии болевого синдрома [8, 9, 10]. В настоящее время большое внимание уделяется проблеме БНС у лиц молодого возраста. Наряду с преобладанием мышечно-связочных нарушений (в т.ч. функционального характера) в генезе БНС у этой возрастной группы, немаловажная роль в происхождении болевого эпизода отводится дегенеративным процессам на уровне межпозвонкового диска (МПД). Paula Nakala et al., 2002 утверждают, что дегенеративные изменения в нижних поясничных МПД развиваются уже к 15 годам жизни и это является существенным фактором риска развития хронической БНС у молодых взрослых [11]. Salminen J.J. et al. обследовали 14-летних подростков с БНС и установили, что по истечению 9 лет проспективного наблюдения, рецидивирование болевого синдрома зафиксировано у тех обследованных, у которых при МРТ – исследовании «заинтересованного» отдела позвоночника на этапе первичного обследования выявлены протрузии МПД и изменения типа Sheurman [15]. По результатам проведенного исследования на нашей кафедре с использованием МРТ у 77,5% молодых пациентов с БНС в возрасте от 18 до 35 лет и у 5% в контрольной группе диагностированы структурные изменения, сопровождающиеся снижением высоты МПД, дефектом замыкательных пластин на уровне пораженного ПДС, наличием протрузий и грыж диска, что подтверждает вклад анатомических нарушений в происхождении БНС у лиц молодого возраста. Среди зарубежных специалистов общепринятым является термин «дегенеративная болезнь диска» (ДБД) для отражения ассоциации структурных изменений на уровне МПД с клиническими симптомами и признаками [12]. Согласно рекомендациям «Международной ассоциации по изучению боли» (IASPS), болевой синдром различной этиологии может иметь острое (до 12 недель) и хроническое (более 12 недель) течение. Однако, по данным некоторых авторов, существует неопределенность в трактовке хронической боли в спине: одни авторы считают таковым болевой синдром продолжительностью более 12 недель, другие – рецидивирующий характер течения (свыше 25 эпизодов в течение 12 месяцев) [13]. С целью уточнения особенностей течения БНС у пациентов молодого возраста нами проведено обследование лиц в возрасте от 18 до 35 лет. В ходе проспективного наблюдения в течение 18 месяцев прослежены рецидивы БНС с оценкой их частоты, связи с провоцирующими факторами и продолжительностью. Отмечено, что классические острый и хронический варианты течения с редкими в последующем рецидивами выявлялись у 55,7% и 6,8% обследованных соответственно. У 37,5% пациентов среди всех обследованных больных при кратковременной длительности БНС (1-3 дня) зарегистрирована высокая частота рецидивов, составившая в среднем 32 эпизода в год с полным обратным развитием, что позволило описать хроническое интермиттирующее течение у лиц молодого возраста. Кроме перечисленных особенностей данного варианта течения, выявлена высокая ассоциация обострений (84,8%) с однотипными провоцирующими факторами, среди которых основное значение имели поздние нагрузки, прежде всего, работа с персональным компьютером более 120 минут в день, а также длительное пребывание в положении сидя или стоя (в т.ч. вождение автомобиля). В настоящее время роль воспаления в развитии и поддержании болевого синдрома в спине механического характера является доказанным. На современном этапе подтверждено, что пусковым моментом развития дегенеративных изменений в МПД служит структурное повреждение фиброзного кольца (ФК) на фоне неадекватной механической нагрузки. Неэффективность репаративных процессов в МПД приводит к нарастанию дегенеративных изменений и развитию асептического воспаления посредством синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Когда дегенерация МПД приводит к грыже диска, смежным генератором боли выступает корешок или нерв. Воспалительные агенты, продуцируемые клетками грыжевого выпячивания, повышают чувствительность корешка к механическому давлению. Кроме того, у части больных с дегенерацией МПД развивается трехстадийный процесс воспалительных изменений (реактивный спондилит) с исходом в остеосклероз на уровне губчатого вещества тел позвонков. Указанные процессы при дегенерации МПД впервые были описаны в 1988 году с использованием магнитно-резонансной томографии [14]. Наиболее полно механизмы асептического воспаления при поражении позвонково-двигательного сегмента представлены на рисунке 1.

Рис.1. Асептическое воспаление на уровне ПДС и механизмы его развития (Borenstein D., 2000 г) [7].



Учитывая вклад воспаления в происхождении и поддержании болевого синдрома в спине, обоснованным является применение нестероидных противовоспалительных средств в качестве препаратов первой линии. Однако, одним из перспективных и патогенетически обоснованных направлений лечения при болях в спине может служить антицитокиновая терапия. Указанный факт послужил предпосылкой к изучению препарата Артрофоон при болях в спине. Данный препарат представляет собой аффинно-очищенные антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа в сверхмалых дозах (СМД) [6]. В основу технологии создания препарата положено открытие модифицирующего влияния, которое оказывают на эндогенные регуляторы антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела), сделанное российскими учеными – О.И. Эпштейном, М.Б. Штарком, Т.М. Воробьевой [6]. Этот феномен был воспроизведен в экспериментальных исследованиях, проведенных в НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН и НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. В настоящее время уже накопились сведения об использовании сверхмалых доз биологически активных веществ при многих воспалительных и дегенеративных заболеваниях [1,2,3,5].

На кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова проведено открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Артрофоон в сравнении с терапией Нимесулид (лингвальная форма) у больных с первичным синдромом БНС в двух параллельных группах. В исследование вошли 50 больных обоих полов в возрасте от 18 до 35 лет с умеренным и выраженным болевым синдромом (ВАШ >40 мм) в нижней части спины (БНС), ассоциированным с дегенеративной болезнью диска. У 32 (64%) диагностирован острый (<12 недель) вариант течения болевого синдрома, у 3 (6%) пациентов – хронический (>12 недель), хронический интермиттирующий вариант – у 15 (30%). Пациенты были рандомизированы в одну из следующих групп:

1 группа – пациенты, принимающие Артрофоон (по 2 табл. лингвально 4 раза в день) в течение 12 недель – 25 человек;

2 группа – пациенты, принимающие Нимесулид (в суточной дозе 200 мг (100 мг 2 раза) лингвально) в течение 12 недель – 25 человек.

Критерии включения:

- впервые возникший и/или рецидив болевого синдрома в нижней части спины (≥ 40 мм по ВАШ).
- прекращение приема нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков (до включения в исследование за 1 неделю).

Критерии исключения:

- боль в нижней части спины в рамках вторичного БС
- люмбаишиалгия в сочетании с радикулопатией
- обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки

Эффективность и переносимость терапии оценивалась:

- по шкале интенсивности болевого синдрома (ВАШ, мм) в спине
- функционального состояния позвоночника (тест Шобера, Томайера – см)
- нарушению жизнедеятельности пациентов с БНС (опросник Освестри)
- переносимости и эффективности исследуемого препарата,
- выраженности заболевания (ВАШ, мм), оцененных врачом и пациентом

Данные параметры определялись до лечения, спустя 14 дней, 1 и 3 месяцев от начала проводимой терапии. Всем больным согласно протоколу исследования была проведена оценка физикальных и лабораторных данных на этапе рандомизации и в ходе динамического наблюдения. Пациенты основной и контрольной групп были рандомизированы по основным параметрам заболевания, при этом распределение по полу и возрасту, длительности эпизода БНС, стаж заболевания были сходными в обеих группах (табл.1).

Таблица 1. Исходная характеристика больных

<i>Показатели</i>	<i>1 группа</i>	<i>2 группа</i>
Число больных	25	25
Мужчин/ женщин	13/12	15/10
Возраст, годы (M \pm σ)	27,5 \pm 3,2	28,4 \pm 6,3
Длительность эпизода БНС, дни (M \pm σ)	17,6 \pm 3,2	12,6 \pm 4,9
Стаж БНС, годы (M \pm σ)	3,8 \pm 1,2	3,5 \pm 0,8

В ходе лечения с целью дополнительного обезболивания в обеих группах пациентов допускался прием парацетамола (не более 2 г/сут.), при этом учитывалась продолжительность приема и количество таблеток, употребляемых за время исследования. В ходе первых двух недель лечения у пациентов основной и контрольной групп отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома, при этом в обеих группах пациенты дополнительно принимали парацетамол. Продолжительность приема парацетамола на фоне исследуемого препарата в среднем составила 8,7 дня, при этом число употребляемых таблеток в сутки составляла в среднем 2,4 табл., в контрольной группе – 3,1 дня и 1,8 табл. соответственно. К 1 месяцу лечения у 8 (32%) пациентов основной и у 9 (36%) контрольной групп болевой синдром в спине был полностью купирован. В целом, динамика выраженности боли в спине носила статистически значимый характер ($p < 0,001$) в обеих группах больных через 14 дней от начала терапии. К концу 3 месяца терапии в сравнении с исходным уровнем интенсивность боли в спине уменьшилась в обеих группах на – 83,4,2%, в основной и 88,2 % в контрольной (рис.2).

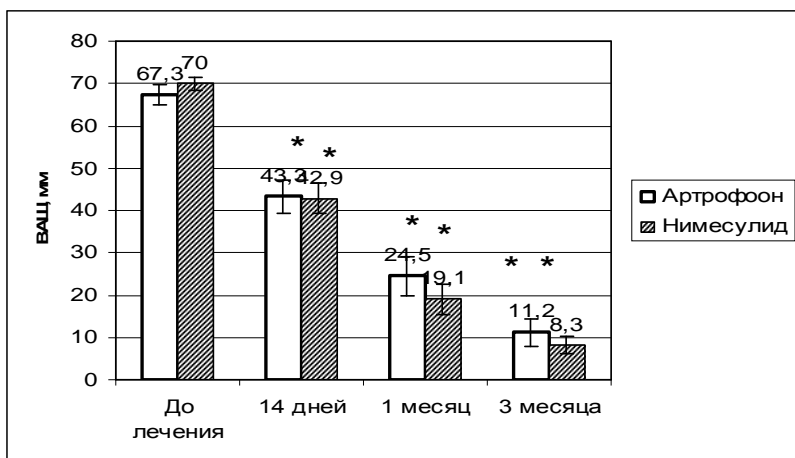


Рис.2 Динамика интенсивности болевого синдрома в нижней части спины (ВАШ, мм) на фоне терапии у пациентов основной и контрольной групп.

Примечание: * - достоверные различия с исходными данными, $P < 0,001$

Динамика функционального состояния позвоночника (тест Шобера, Томайера, см) на фоне назначенной терапии носила положительный характер в обеих группах пациентов, статистически значимые изменения по показателю теста Томайера отмечено к 1 месяцу лечения ($p < 0,05$) (рис.3), (рис.4).

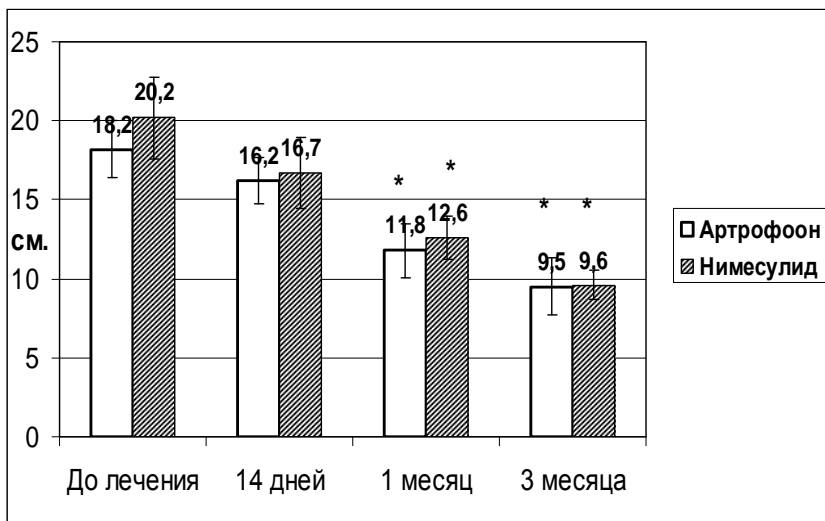


Рис. 3. Динамика теста Томайера на фоне терапии в основной и контрольной группах.

Примечание: * - достоверные различия с исходными данными, $P < 0,05$

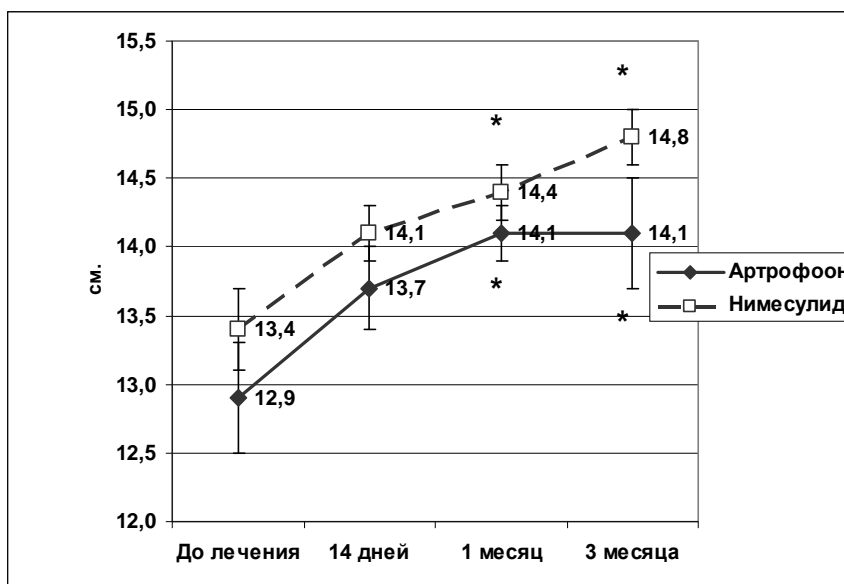


Рис. 4. Динамика теста Шобера на фоне терапии в основной и контрольной группах.
Примечание: * - достоверные различия с исходными данными, $P < 0,05$

Показатели, отражающие функциональную активность пациентов при болях в нижней части спины, также имели положительную динамику. Повышение двигательной активности больных, отраженное в статистически значимом снижении показателей Освестри, отмечалось в основной и контрольной группах к 1 месяцу лечения ($p < 0,001$) (рис.5).

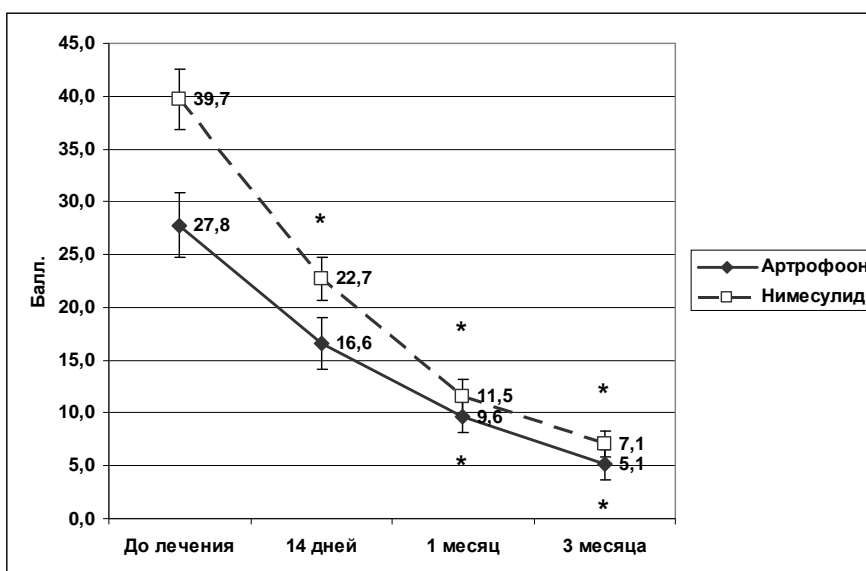


Рис. 5. Динамика функциональной активности пациентов

(опросник Освестри) при БНС на фоне терапии в основной и контрольной группах

Примечание: * - достоверные различия с исходными данными, $P < 0,001$

Нами оценивалась также частота рецидивов БНС. В обеих группах больных отмечены рецидивы болевых эпизодов на фоне лечения – у 11 (44%) и 9 (36%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно. При этом основная часть пациентов с рецидивами БНС имели истинный хронический и хронический интермиттирующий вариант течения БНС. В подгруппе с хроническим интермиттирующим вариантом БНС частота рецидивов БНС имела статистически значимое снижение от 4,9 до 1,2 ($p < 0,01$), а в контрольной группе от 4,5 до 2,3 рецидивов на фоне проводимой терапии (сравнивалась частота рецидивов за 12 недель до начала и в ходе проведения исследования).

Терапия с использованием Артрофоона, по мнению пациентов и врача, у 76,0% привела к значительному улучшению состояния (эффективность терапии - «очень хорошая» и «хорошая»). В контрольной группе «очень хорошая» и «хорошая» эффективность, по мнению пациентов, отмечена у 76%, по мнению врача у 80 % больных. Оценка выраженности заболевания и ее динамика в ходе лечения выявила сходные результаты у пациентов основной и

контрольной групп (рис. 5). Врач оценил динамику выраженности заболевания в обеих группах больных сходными показателями, однако статистически значимое снижение выраженности заболевания по ВАШ к 1 месяцу терапии отмечено только в контрольной группе больных (рис.6)

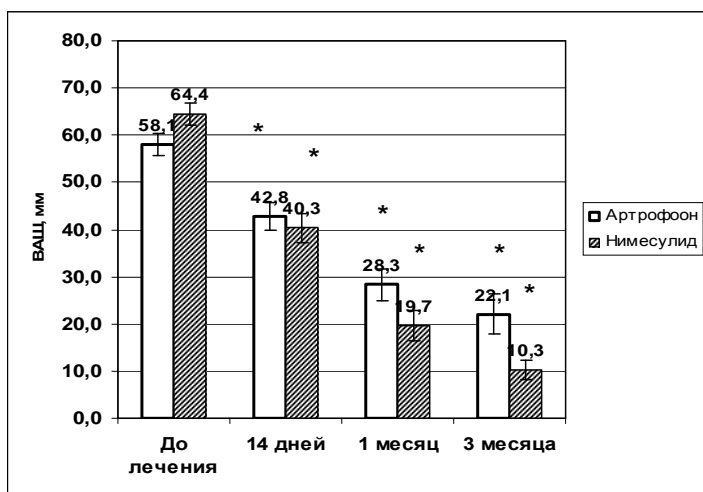


Рис.5 Динамика выраженности заболевания, по мнению пациента, в основной и контрольной группах.

Примечание: * - достоверные различия с исходными данными, $P < 0,05$

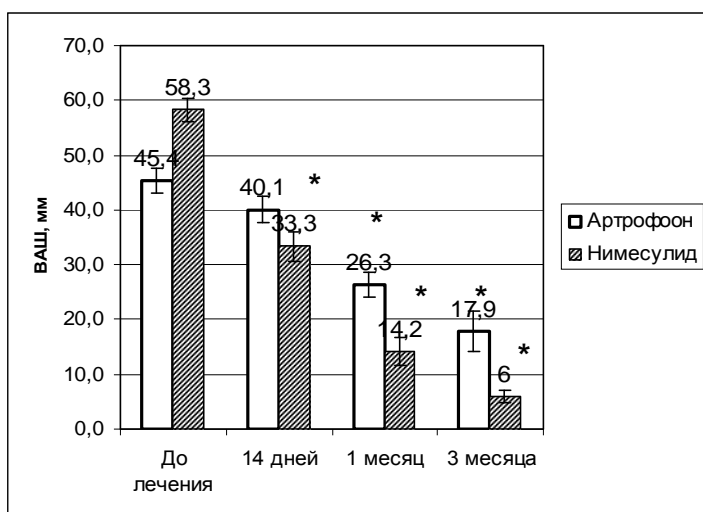


Рис.6 Динамика выраженности заболевания, по мнению врача, в основной и контрольной группах. Примечание: * - достоверные различия с исходными данными, $P < 0,05$

Изучение безопасности исследуемого препарата основывалось на оценке переносимости пациентом и врачом, а также регистрацией нежелательных явлений. На заключительном визите 32,0% больных отметили «очень хорошую» переносимость препарата, 52,0% - «хорошую».

В ходе исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 2 больных (Таблица 2), отмечались головная боль (1) и головокружение (1). При регистрации развития НЯ оценивалась возможность связи с приемом исследуемого препарата. У этих больных развитие НЯ были легкой и средней степени выраженности и, по мнению исследователя, не были связаны с исследуемым препаратом.

Таблица 2. Нежелательные явления, возникшие в ходе исследования

Нежелательные явления	Артрофон (основная группа)	Нимесулид (контрольная группа)
тошнота	-	1
гастралгия	-	1

изжога, дискомфорт в эпигастрии	-	1
головная боль	1	-
головокружение	1	1
Итого	2	4

Выводы:

1. На основании сравнительной оценки эффективности препарата *Артрофоон* у больных с первичным синдромом БНС отмечена статистически значимая положительная динамика боли по ВАШ после 14 дней приема препарата, что соответствовало динамике показателей болевого синдрома при приеме Нимесулида ($p < 0,001$)
2. Отмечено статистически значимое снижение частоты рецидивов у пациентов с хроническим интермиттирующим течением БНС на фоне приема препарата *Артрофоон* ($p < 0,01$)
3. Показатели оценки врачом и пациентом эффективности лечения продемонстрировали хорошую и очень хорошую эффективность терапии препаратом *Артрофоон*
4. Препарат *Артрофоон* продемонстрировал хороший профиль безопасности у молодых пациентов с болевым синдромом в нижней части спины, в том числе в сочетании с приемом парацетамола.

Заключение:

Проведенное исследование позволяет положительно оценить применение препарата *Артрофоон* при болевом синдроме в спине, особенно у пациентов с хроническим течением заболевания, требующем длительной и безопасной противовоспалительной терапии. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в ряде случаев, сопровождается выраженными побочными эффектами, ограничивающими их применение в течение длительного времени. Артрофоон, по нашим данным, обладает противовоспалительным и анальгезирующим действием, что делает актуальным его использование в составе комплексного лечения болевого синдрома в спине в сочетании с коротким курсом препаратов из группы НПВС (напр. парацетамола) - на начальном этапе лечения.

Список литературы:

1. Алиханов Б.А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли - α при остеоартрозе: эффективность и переносимость. Ж. Клиницист. 2007. -№4, - с. 62-67.
2. Бадочкин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофоона при псориазическом артрите. Ж. Консилиум, 2006. – Т.8, -№8.- с.126-130
3. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Роль артрофоона в комплексном лечении ревматоидного артрита. Ж. Научно-практическая ревматология. 2007. - №5. – с.53-59
4. Насонова В.А. Боль в нижней части спины – большая медицинская и социальная проблема, методы лечения. Ж. Consilium medicum. 2004. – Т.6. - №8, - с. 24-31
5. Хитров Н.А. Периаартрит плечевого сустава: варианты течения и лечения артрофооном. Ж. Терапевтический архив. 2007. - Т.79, - №5. – с.40-46
6. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. Москва. Издательство РАМН. 2008, - 335с.
7. Borenstein D. "Эпидемиология, этиология, диагностическая оценка и лечение поясничной боли". Междун. Мед. Журнал. 2000. - №35, - с. 36-42.
8. Carragee E.J., Hannibal M. Diagnostic evaluation of low back pain. Orthop Clin North Am. 2004. – Vol.35. – P.7-16.
9. Carey T.S., Garrett J.M., Jackman A. et al. Recurrence and care seeking after acute back pain: results of a long-term follow-up study. // North Carolina Back Pain Project. Med Care. 1999. – Vol.37. – P.157-64.
10. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med. 2001. – Vol. 344. – P. 363-370.
11. Hakala P., Rimpel A., Salminen J. J. et al. Back, neck, and shoulder pain in Finnish adolescents: national cross sectional surveys // BMJ. 2002. – Vol.325, - №7367. – P.743.
12. Fardon D.F., Milette P.C. Nomenclature and classification of lumbar disk pathology: recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Spine. 2001. – №26. – P.93–113.
13. Carey T.S., Evans A., Hadler N.M. et al. Careseeking among individuals with chronic low back pain. Spine. 1995. – Vol.20. – P.312-317.
14. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S. et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988. – Vol.166. – P.193–199.
15. Salminen J.J., Erkontalo M.O., Pentti J. et al. Recurrent low back pain and early disc degeneration in the young. Spine. 1999. – Vol.24, №13. – P.1316-1321.