

Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины

Алексеева Л.И.¹, **Алексеев В.В.**, Баринов А.Н.², Сингх Г.³

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния, США
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2;
³450 Serra Mall, Stanford, CA, USA
94305-2004

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Stanford University, Stanford, California, USA
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³450 Serra Mall, Stanford, CA, USA
94305-2004

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; alekseeva@irramn.ru

Contact: Lyudmila Alekseeva; alekseeva@irramn.ru

Поступила 20.04.15

Цель исследования — оценить влияние терапии хондроитина сульфатом (ХС) и глюкозамина (ГА) гидрохлоридом на клинические проявления боли в нижней части спины (БНС).

Материал и методы. Проведено многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации ХС и ГА при лечении неспецифической БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров). В исследование был включен 9761 больной, закончили исследование 8546 пациентов. Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли при движении и в покое по визуальной аналоговой шкале. В качестве дополнительных критериев эффективности учитывали индекс Освестри, общую оценку эффективности лечения больным и врачом, суточную потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты и обсуждение. В условиях многоцентрового открытого наблюдательного исследования установлена эффективность комбинации ХС и ГА при лечении неспецифической БНС: отмечено уменьшение боли при движении и в покое, улучшение функционального статуса, снижение суточной потребности в НПВП. Больные и врачи высоко оценивали эффективность лечения. Отмечалась также хорошая переносимость комбинации ХС и ГА. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством для лечения БНС, и доказывают целесообразность ее изучения в рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследованиях.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; медленно действующие симптоматические препараты.

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Баринов АН и др. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):16-20.

NOVEL APPROACHES TO TREATING NONSPECIFIC LOW BACK PAIN Alekseeva L.I.¹, **Alekseev V.V.**, Barinov A.N.², Singh G.³

Objective: to evaluate the impact of therapy with chondroitin sulfate (CS) and glucosamine (GA) on the clinical manifestations of low back pain (LBP).

Subjects and methods. A multicenter open-label observational prospective study was conducted in 22 cities of Russia (46 centers) to investigate the efficacy of a combination of CS and GA in the outpatient treatment of nonspecific LBP. A total of 9761 patients were enrolled in the study that was completed by 8546 patients. Therapeutic efficiency was evaluated from changes in pain intensity during movement and at rest, by using the visual analogue scale. The Oswestry disability index, a global physician and patient assessment of therapeutic efficiency, and a daily need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were taken into account as additional criteria for efficiency evaluation.

Results and discussion. The multicenter open-label observational study established the efficacy of a combination of CS and GA in treating nonspecific LBP: relief in pain during movement and at rest, functional improvement, and a reduction in the daily need for NSAIDs. The patients and physicians highly assessed therapeutic efficiency. The combination of CS and GA was also noted to be well tolerated. The findings may suggest that this combination may be a promising tool to treat LBP and gives proof to the expediency of its use in randomized placebo-controlled studies.

Keywords: low back pain; symptomatic slow-acting drugs.

For reference: Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, et al. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):16-20 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-16-20>

Само понятие «боль» в настоящее время не рассматривается только в качестве простого симптома, часто «боль» — это синдром, в патогенезе которого участвуют многие ткани, а его длительное существование способно изменять нервную систему, приводя к развитию хронического заболевания. Хроническую боль испытывают разные группы людей, а от ежедневной боли страдают от 25 до 40% американцев старше 65 лет. Боль при различных поражениях опорно-двигательного аппарата представляет собой тоже чрезвычайно распространенный симптом, частота которого достигает 20–45% [1], при этом ведущее место занимает боль в нижней части спины (БНС) и суставах. Ча-

стота боли в суставах, чаще всего связанной с развитием остеоартроза (ОА), обычно нарастает с увеличением возраста больных, особенно после 50–55 лет. Боль в спине не имеет такой возрастной зависимости, чаще развивается у лиц в возрасте от 20 до 50 лет (пик заболеваемости 35–45 лет), т. е. у работающего населения, приводя к временной нетрудоспособности и повышению финансовых затрат как для больного, так и для государства. Кроме того, примерно у каждого пятого больного острая боль переходит в хроническую форму, обуславливая еще большее повышение затрат на лечение. Пациенты с хронической болью — это огромная популяция, но до сих пор не существует одно-

значного решения по их ведению. Лечение представляет собой чрезвычайно сложную задачу, связанную прежде всего с гетерогенностью самой боли, ее индивидуальным характером, субъективизмом в ее оценке, т. е. факторами, обусловленными и генетическими особенностями, и влиянием социального статуса больного, и многими другими причинами, от которых зависит восприятие боли.

Недавно опубликованное эпидемиологическое исследование World Health Surveys [2], проведенное в 50 странах, показало, что в 2010 г. общая распространенность БНС составила 9,4% (10,1% у мужчин и 8,7% у женщин), причем максимальное ее значение отмечалось среди населения Западной Европы и Северной Африки. БНС обусловила наивысшую (среди 291 других медицинских состояний) частоту нетрудоспособности и заняла 6-е место по финансовым затратам.

Боль в спине может быть обусловлена различными причинами, связанными непосредственно с изменениями в спинальных тканях (структурными, механическими, воспалительными, метаболическими и т. д.) либо с висцеральными заболеваниями. В 85% случаев боль в спине является неспецифической. Ее источником могут быть изменения позвоночного столба и окружающих его тканей, например дегенеративное поражение диска, ОА фасеточных суставов, мышечная дисфункция, связанная с чрезмерными физическими нагрузками или избыточной массой тела, и т. д., но определить конкретный источник первичной боли в клинической практике весьма сложно. Причина БНС остается неясной у 80% больных; более того, нет корреляции между наличием боли и изменениями, обнаруженными при рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Вторую группу боли в спине составляют радикулопатии – около 7%, третья группа включает в себя боль, связанную со специфическими процессами: воспалительными, инфекционными, неопластическими, остеопорозом и др.

Практически во всех рекомендациях [3], созданных для клинической практики, указывается, что при обращении любого больного с БНС необходимо исключить серьезную патологию, признаки которой обозначаются как «красные флаги» (пожилой возраст, травма, необъяснимая лихорадка или похудание, не проходящая в покое боль, подозрение на онкологическое заболевание). В подобных случаях требуются соответствующее обследование и лечение.



Рис. 1. Лечение БНС. Необходимо использовать комбинацию немедикаментозных и медикаментозных методов для достижения цели

Кроме того, нужно исключить специфические причины БНС, например воспалительную боль, которая возникает при некоторых воспалительных ревматических заболеваниях, и значимые неврологические повреждения. Если мы не находим причины боли, то говорим о наличии неспецифической боли в спине, которая оценивается по интенсивности, продолжительности, определяются степень функциональных ограничений и факторы риска хронизации процесса.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов и Американского общества изучения боли [3] подчеркивается, что наличие БНС не требует рутинного применения инструментальных методов исследования, поскольку присутствие или отсутствие каких-либо изменений не связано с эффективностью лечения таких больных. Полное инструментальное исследование необходимо только при наличии тяжелого или прогрессирующего неврологического дефицита или подозрении на серьезную патологию. При персистирующей БНС и симптомах радикулопатии или спинального стеноза предпочтительно провести МРТ, если предполагается хирургическое вмешательство – компьютерную томографию, при подозрении на радикулопатию – электромиографию.

Принципы лечения БНС основываются на комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов (рис. 1) [4]. Среди немедикаментозных методов заметное место занимают обучающие программы. Очень важно донести до больного информацию о необходимости избегать постельного режима при острой или обострении хронической боли. Поддержание обычной активности более эффективно, чем постельный режим, физиотерапия, физические упражнения. Быстрая активизация способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли.

Большинство пациентов с БНС получают консервативную терапию: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при вовлечении в процесс мышечного аппарата назначают миорелаксанты и др.

Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при БНС. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, боль уменьшается на 20–50%, что значительно выше, чем при использовании анальгетиков, например парацетамола [5]. Сочетание НПВП и миорелаксантов оказывает еще более выраженное влияние на боль. Однако применение НПВП связано с развитием неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек и др., особенно это важно при коморбидных состояниях. Риск развития НР при назначении лекарств по поводу сопутствующей патологии на фоне лечения НПВП значительно повышается. Несмотря на увеличивающуюся частоту БНС, до сих пор не создано лекарство, способное устранять ее причину, поэтому лечение направлено в основном на подавление симптомов болезни. Используемые для этой цели анальгетики и НПВП зачастую не обеспечивают их полного исчезновения, а недостаточная эффективность этих медикаментов и высокая частота НР на фоне такой терапии объясняют увеличивающийся интерес к другой группе лекарственных средств – медленно действующим симптоматиче-

ским препаратам, которые хорошо зарекомендовали себя в артрологии.

К этой группе относятся лекарства, принадлежащие к разным по химической структуре субстанциям, например глюкозамин (ГА), хондроитина сульфат (ХС), неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты. Наиболее значительная доказательная база, подтверждающая эффективность лечения, накоплена для ХС и ГА. Показано, что они обладают противовоспалительными свойствами и способны уменьшать боль, что может быть полезно при лечении БНС. Последние клинические данные свидетельствуют о большей эффективности комбинации этих препаратов по сравнению с монотерапией, что позволяет поднять вопрос об их аддитивном действии. Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных исследованиях *in vivo* и *in vitro* [6–8]. Вместе с тем механизмы действия ХС и ГА несколько различаются. Показано, что ХС достигает сустава и распределяется в хряще и субхондральных слоях, однако, поскольку молекула ХС большая, она не пенетрирует в клетки, поэтому его противовоспалительное действие реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Связывается с CD44-рецептором, ХС может модулировать такие транскрипционные факторы, как ядерный фактор κВ (NF-κВ), блокируя, таким образом, провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции таргетных генов *ADAMTS*, матриксных металлопротеиназ, интерлейкина 1β и iNOS [9].

ГА пенетрирует в клетки с помощью механизма транспорта глюкозы, фосфорилируется в ГА фосфат, который последовательно проходит гексозаминовый биосинтетический путь, образуя N-ацетилглюкозамин, представляющий собой, с одной стороны, субстрат для синтеза протеогликанов, гликолипидов и гликопротеинов, а с другой — субстрат для ацилирования протеина. Существует предположение, что эффект ГА обусловлен его способностью к ацилированию протеинов, прежде всего киназ (JNK, p38 и IKKα). Эта протеиновая модификация конкурирует с фосфорилицией за утилизацию некоторых аминокислотных участков, и, как следствие, ГА уменьшает транслокацию NF-κВ и отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных таргетных генов. Возможно, некоторые различия в механизмах действия ХС и ГА могут объяснить более выраженную эффективность комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Еще одно преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты НР, связанных с использованием НПВП.

В последнее время появились доказательства влияния такой комбинации на прогрессирование ОА. В недавнем исследовании J. Martel-Pelletier и соавт. [7] показали, что при назначении комбинации ХС и ГА через 24 мес по данным МРТ потеря объема хряща была меньше, чем при отсутствии такого лечения. Авторы считают, что комбинация ХС и ГА замедляет прогрессирование ОА, т. е. обладает структурно-модифицирующим эффектом, который определяется на МРТ и не выявляется при рентгенографии. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности ГА, ХС и их комбинации, проведенное в Австралии в течение 2 лет, показало, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение

суставной щели коленного сустава, т. е. обладает структурно-модифицирующим действием [8].

Наличие противовоспалительной и анальгетической эффективности комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении БНС с учетом роли воспаления в ее патогенезе, а структурно-модифицирующие свойства могут реализовываться при поражении фасеточных суставов, которое может быть одним из факторов, определяющих возникновение БНС.

Мы провели многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации ХС и ГА (Арта®) при лечении неспецифической БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров).

Материал и методы

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет, имеющие БНС, длительностью ≥12 нед с интенсивностью >4 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписавшие информированное согласие. К критериям исключения относились, прежде всего, наличие фибромиалгии и дегенеративного спондилолистеза, а также аллергической реакции на хондропротекторы в анамнезе; активный неопластический процесс; диагноз злокачественного новообразования в течение последних 3 лет; болезнь Педжета; алкогольная и наркотическая зависимость; тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты исследования или безопасность больного. Пациент не рандомизировался, если он участвовал в других исследованиях в течение последних 30 дней либо принимал антиконвульсанты, антидепрессанты, барбитураты, анксиолитики, миорелаксанты менее чем за 24 ч до исследования либо парацетамол, НПВП или опиаты в течение 3 ч перед включением в исследование. Всем больным назначался препарат Артра® (комбинация 500 мг ГА гидрохлорида и 500 мг ХС, Unipharm Inc.) согласно инструкции: первые 3 нед — по 1 таблетке 3 раза в день, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 мес на фоне стандартной терапии БНС (НПВП).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли при движении и в покое по ВАШ. В качестве дополнительных критериев эффективности учитывали индекс Освестри (индекс нетрудоспособности из-за боли в спине), общую оценку эффективности лечения больным и врачом (1–5 баллов), суточную потребность в НПВП.

Всего был рандомизирован 9761 больной (популяция intent-to-treat — ИТТ); закончили исследование — 8546 (популяция per protocol — РР). Выбыли из исследования 95 пациентов: из-за развития НР — 85, из-за неэффективности лечения — 9 и один — по не медицинским причинам.

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (67,1%), с небольшой избыточной массой тела, интенсивной продолжительной БНС и с довольно высоким индексом Освестри (табл. 1). Средний возраст больных составил около 52 лет.

Результаты и обсуждение

Анализ ИТТ- и РР-популяций показал сходные результаты по уменьшению боли в покое ($5,2 \pm 1,9$ в начале исследования и $1,4 \pm 1,6$ после 3 мес лечения; $p < 0,0001$) и боли при движении ($6,8 \pm 1,6$ и $2,2 \pm 1,8$ соответственно;

Таблица 1 Клиническая характеристика больных (популяции ИТТ и РР)

Параметры	Популяция ИТТ	Популяция РР
Общее число больных, n	9761	8546
Женщины, %	67,1	67,4
Мужчины, %	32,9	32,6
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	52,1 [50,9; 55,3]	52,3 [50,8; 56,3]
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,4 [25,2; 28,5]	27,5 [25,4; 29,0]
Длительность боли в спине, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,8 [27,5; 33,1]	31,8 [27,7; 33,2]
Интенсивность боли, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,1 [5,4; 6,5]	6,1 [5,8; 6,6]
Боль в покое, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,2; 5,6]	5,1 [4,0; 5,6]
Боль при движении, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [5,0; 7,1]	6,7 [5,1; 6,9]
Опросник Освестри, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,4 [25,1; 27,5]	20,9 [18,2; 24,2]

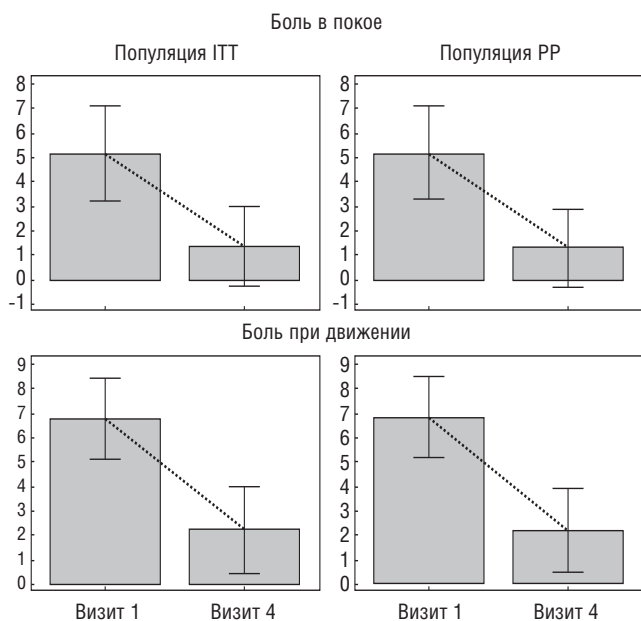


Рис. 2. Динамика боли в покое и при движении

Таблица 2 Оценка эффективности лечения, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Популяция ИТТ	Популяция РР
Оценка эффективности врачом	4,35 [3,9; 4,6]	4,35 [3,9; 4,6]
Оценка эффективности пациентом	4,31 [4,0; 4,7]	4,31 [3,9; 4,8]

$p < 0,0001$; рис. 2). Индекс Освестри за этот период уменьшился почти на 75% (с $21,1 \pm 9,7$ до $5,3 \pm 6,0$; $p < 0,0001$ для ИТТ-популяции и с $21,3 \pm 9,7$ до $5,4 \pm 6,0$ – для РР-популяции; $p < 0,0001$).

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом тоже показала сходные результаты и составила в среднем 4,3 балла из 5 возможных (табл. 2).

Чрезвычайно интересными оказались данные по анальгетическому действию препарата. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 62,3% больных, через 3 мес – только 7,3% ($p < 0,0001$; рис. 3). Об анальгетическом эффекте комбинации ХС и ГА сообщалось ранее. Так, в исследовании, проведенном в США [6], было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. Совсем недавно показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес лечения больных ОА коленных суставов [11]. Наши данные тоже свидетельствуют о выраженном влиянии комбинации ХС и ГА на БНС.

НР наблюдались у 451 (7%) больного, в основном со стороны ЖКТ (табл. 3), но только 85 пациентов выбыли из исследования из-за развития НР: у 73 из них отмечалась диспепсия, у 4 – обострение сердечно-сосудистых заболеваний и у 8 – обострение других заболеваний. Следует отметить, что возникновение НР со стороны ЖКТ могло быть связано с сопутствующим приемом НПВП, поскольку предыдущие исследования показали хорошую переносимость комбинации ХС и ГА.

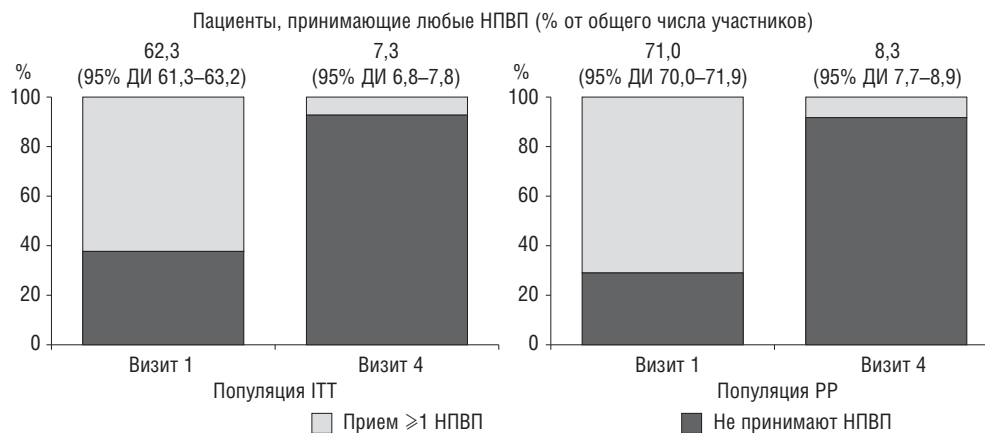


Рис. 3. Суточная потребность в НПВП

Таблица 3 НР у пациентов, включенных в исследование, n (%)

НР	Популяция ITT	Популяция PP
Язва	0	0
Диспепсия	365 (3,7)	188 (2,2)
ИБС	2 (0,02)	0
ССЗ	34 (0,35)	19 (0,22)
Другое	50 (0,51)	19 (0,22)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таким образом, в условиях многоцентрового открытого наблюдательного исследования установлена эффективность комбинации ХС и ГА при лечении неспецифической БНС: препарат уменьшал боль при движении и в покое, улучшал функциональный статус, снижал суточную потребность в НПВП. Больные и врачи высоко оценивали эффективность лечения. Отмечалась также хо-

рошая переносимость комбинации ХС и ГА. И хотя проведенное исследование было открытым и неконтролируемым, большой объем выборки, по-видимому, может отчасти компенсировать эти недостатки. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством для лечения БНС, и доказывают целесообразность ее изучения в рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследованиях.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач.* 2002;4:15-9 [Nasonov EL. Pain in the pathology of the musculoskeletal system. *Vrach.* 2002;4:15-9 (In Russ.)].
2. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:968-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428
3. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147:478-91. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
4. American Society of Anesthesiologist Task Force on Chronic Pain Management, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology.* 2010;112:810-33.
5. Roelofs P, Deyo R, Koes B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.cd000396.pub3
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354:795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771
7. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-20390
8. Fransen M, Agaliotis M, Nair L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954
9. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor- κ B in interleukin-1 β -stimulated chondrocytes. *Bas Clin Pharm Toxicol.* 2007;102:59-65. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x
10. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792