

Н.А. Шостак; В.И. Мазуров; Н.Г. Правдюк; В.В. Рассохин

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава им. Н.И.Пирогова, Москва
СПбМАПО, Санкт-Петербург

Боль в спине, ассоциированная со спондилезом, — новый подход к лечению

Резюме

Цель исследования: Изучение эффективности и безопасности препарата артрофон, содержащего антитела к человеческому ФНО- α в сверхмалых дозах (СМД) в сравнении с терапией нимесулидом (лингвальная форма) у пациентов со спондилезом в двух параллельных группах.

Материалы и методы: В исследование включены 50 больных обоих полов в возрасте 40 до 65 лет с умеренным и выраженным болевым синдромом (ВАШ >40 мм), ассоциированным со спондилезом и хроническим вариантом течения БНС (>12 недель или свыше 25 эпизодов за 12 мес). Эффективность терапии оценивалась по динамике интенсивности боли (ВАШ, мм), функциональному состоянию позвоночника (тесты Шобера и Томайера), выраженности заболевания (ВАШ, мм), оцененных врачом и пациентом, частоте рецидивов болевых эпизодов. Переносимость исследуемых препаратов изучалась с помощью мониторинга нежелательных явлений, в т.ч. с использованием стандартных клинико-лабораторных методов обследования.

Результаты: На основании сравнительной оценки эффективности а отмечена статистически значимая положительная динамика боли по ВАШ после 14 дней приема препарата, что соответствовало динамике показателей болевого синдрома при приеме нимесулида ($p < 0,01$). Исследуемый препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности, в том числе в сочетании с приемом парацетамола. **Заключение:** Проведенное исследование позволяет положительно оценить применение исследуемого препарата при хроническом варианте течения БНС, ассоциированной со спондилоартрозом, в т.ч. в сочетании с приемом НПВС коротким курсом.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, спондилоартроз, антитела к фактору некроза опухоли-альфа.

Введение

Боль в нижней части спины (БНС) — это большая клиническая и общественная проблема здоровья. По мнению многочисленных исследователей, распространенность БНС в настоящее время достигла эпидемических масштабов практически во всех индустриально-развитых странах. Так, каждый 7-й взрослый в мире в различные периоды жизни испытывает БНС. В большинстве случаев эпизоды БНС носят неспецифический характер и при адекватной терапии регрессируют в течение месяца у 80–90% больных. Хронический болевой синдром в спине (с длительностью более 3 месяцев) может возникнуть как в исходе острого эпизода, так и независимо от него. Распространенность хронического болевого синдрома достигла в последнее время высоких показателей. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 12-ти странах Европы ($n=30,701$), 18% населения испытывают БНС свыше 6-ти месяцев [1].

По мнению большинства специалистов, частота случаев болевых эпизодов в спине с возрастом имеет тенденцию к снижению, однако именно у лиц среднего и пожилого возраста БНС зачастую носит хронический характер, имеет склонность к частым рецидивам, что и является одной из основных причин снижения качества жизни и инвалидизации пациентов.

Основной причиной хронической БНС, ассоциированной с дегенеративными изменениями на уровне позвоночника, является спондилез (в т.ч. с развитием нестабильности позвонково-двигательного сегмента (ПДС), спондилолистеза).

До настоящего времени не сформирован единый подход к классификации дегенеративных изменений в позвоночнике. В 1933 году немецкий патологоанатом А. Hildebrandt представил подробную макро- и микроскопическую характеристику дегенеративных изменений в межпозвонковых дисках, обозначив их как «остеохондроз». В дальнейшем в отечественной литературе этим термином стали объединять дистрофические процессы в дисках, телах смежных позвонков, суставах и связках, что прочно вошло в медицинскую практику, играя роль однозначной причины БНС. Согласно современным представлениям, весь спектр изменений дегенеративного характера в межпозвонковом диске (МПД) и замыкательных пластинах тел позвонков в настоящее

время объединяют термином «остеоартроз позвоночника» или «спондилез» [2]. В случае очевидной ассоциации клинических проявлений с дегенеративными изменениями в МПД зарубежными авторами используется термин «дегенеративная болезнь диска (degenerative disk disease)», а в случаях преобладания патологии дугоотростчатых суставов — «фасеточный синдром».

Клинически БНС, ассоциированная со спондилезом, проявляется двусторонней болью в спине, которая локализуется паравертебрально. Усиление боли происходит при длительном стоянии и разгибании, а уменьшение — при ходьбе и сидении. Боль в пояснице носит ноющий, часто глубокий характер, может распространяться на ягодицы и бедра, но не «опускается» ниже колена.

Классическим инструментальным методом диагностики спондилеза является рентгенография в прямой и боковой проекциях. Степень тяжести спондилеза оценивается по критериям Minesterium fur Gesundheitswesen, Gordon S.J. и соавт. (2003 г) [3]:

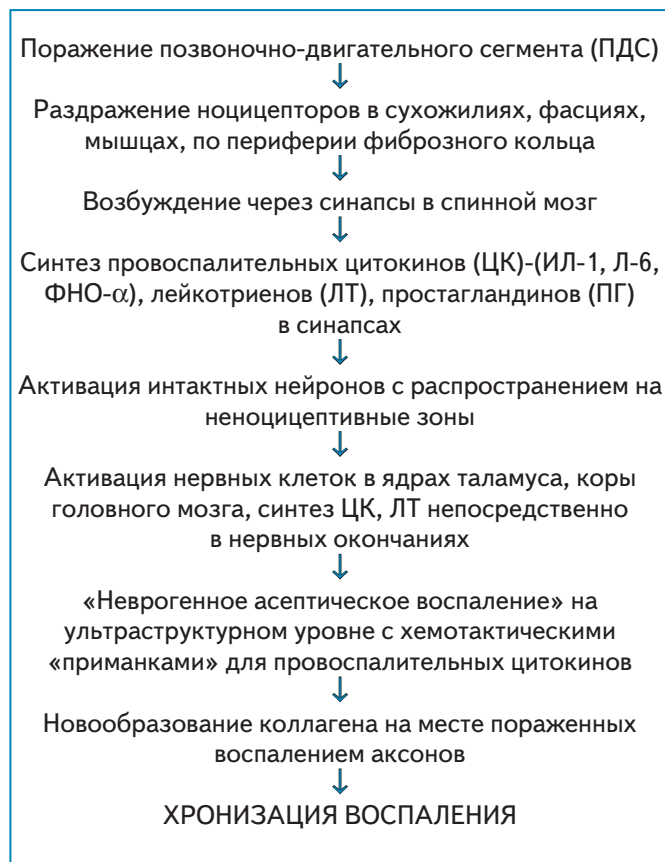
- ◆ 0 стадия-норма, нет снижения высоты МПД;
- ◆ 1 стадия — минимальный спондилез, незначительное снижение высоты МПД и/или малые (максимально 2 мм) единичные передние или боковые остеофиты;
- ◆ 2 стадия — умеренный спондилез, умеренное снижение высоты МПД не менее 50% от высоты одного из смежных незатронутых дисков) и/или остеофиты умеренного размера (3-5 мм передний или боковой, 1–2 мм задний);
- ◆ 3 стадия — тяжелый спондилез, значительное снижение высоты МПД (> 50 %) и/или наличие больших остеофитов (>5 мм — передний или боковой, >2мм —задний).

В настоящее время роль воспаления в развитии и поддержании болевого синдрома в спине дегенеративного характера является доказанным фактом. 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 инициируемого провоспалительными цитокинами — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α). Когда дегенерация МПД приводит к грыже диска, смежным генератором боли выступает ущемленный корешок или нерв. Воспалительные агенты, продуцируемые клетками грыжевого выпячивания, повышают чувствительность корешка к механическому давлению и усиливают болевые ощущения. Клинически грыжа и протрузия диска в большинстве случаев проявляются острой БНС, что может быть связано с ущемлением фрагментов пульпозного ядра в трещинах наружных слоев ФК или за его пределами — под задней продольной связкой. Однако клинические наблюдения и данные морфологических исследований позволяют утверждать, что любое поражение МПД сопровождается реактивным рубцово-спаечным эпидуритом и закреплением постоянных (рецидивирующих) болевых ощущений [4]. Фасеточные суставы и периартикулярные ткани играют важную роль в формировании хронических болевых

синдромов в спине. Установлено, что параллельно со снижением высоты МПД происходит инклинация суставных отростков позвонков, уменьшение и деформация площади межпозвонковых отверстий с развитием дегенерации хряща и реактивного синовита на уровне дугоотростчатых суставов [5].

Этапы формирования асептического воспаления при поражении позвоночно-двигательного сегмента дегенеративной природы представлены на рисунке 1.

Рис. 1. Асептическое воспаление на уровне ПДС и механизмы его развития (Borenstein D., 2000 г.) [6].



Учитывая вклад воспаления в происхождение и поддержание болевого синдрома в спине, обоснованным является применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в качестве препаратов первой линии. Однако одним из перспективных и патогенетически обоснованных направлений лечения хронических болей в спине может служить антицитокиновая терапия, что и послужило предпосылкой к изучению эффективности препарата, представляющего собой аффинно-очищенные антитела к человеческому ФНО-α в сверхмалых дозах (СМД), при лечении БНС. В основу технологии создания препарата было положено открытие модифицирующего влияния антител в СМД, которое они оказывают на эндогенные регуляторы, сделанное российскими учеными — О.И. Эпштейном, М.Б. Штарком, Т.М. Воробьевой [7]. 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 накоплены сведения об использовании СМД биологически активных веществ в лечении некоторых воспалительных и дегенеративных заболеваний [8,9,10,11].

Материалы и методы

Нами проведено открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата артроfoon, содержащего антитела к ФНО- α в сверхмалых дозах (СМД) при лечении больных с БНС. В исследование были включены 50 больных обоих полов в возрасте от 40 до 65 лет с умеренным и выраженным болевым синдромом (ВАШ >40 мм), ассоциированным со спондилоартрозом и хроническим вариантом течения БНС (>12 недель или свыше 25 эпизодов за 12 мес). Пациенты были рандомизированы в одну из следующих групп: основная группа – пациенты, принимающие артроfoon (по 2 табл. лингвально 4 раза в день) в течение 12 недель – 25 человек; контрольная группа – пациенты, принимающие нимесулид (в суточной дозе 200 мг (100 мг 2 раза) лингвально) в течение 12 недель – 25 человек.

Оценка эффективности и переносимости терапии осуществлялась по следующим параметрам: шкала интенсивности болевого синдрома (ВАШ, мм) в спине, функциональное состояние позвоночника (тесты Шобера, Томайера, см), выраженность заболевания (ВАШ, мм), оцененная врачом и пациентом, переносимость и эффективность исследуемого препарата. Данные параметры определялись до лечения, спустя 14 дней, 1 и 3 месяцев от начала проводимой терапии. Всем больным согласно протоколу исследования была проведена оценка клинико-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, стажу заболевания были сходными в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Число больных	25	25
Мужчин/женщин	9/16	13/12
Возраст, годы (M \pm σ)	57,5 \pm 4,6	62,4 \pm 6,3
Стаж БНС, годы (M \pm σ)	9 \pm 1,2	10 \pm 0,8

В ходе лечения с целью дополнительного обезболивания в обеих группах пациентов допускался прием парацетамола (не более 2 г/сут.), учитывались продолжительность приема и количество употребляемых таблеток.

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 10,2 дней, число употребляемых таблеток в сутки – в среднем 3,2 таблетки, в контрольной группе – 3,4 дня и 1,6 таблетки соответственно.

Уже через 14 дней от начала терапии динамика снижения выраженности боли в спине носила статистически значимый характер в обеих группах больных

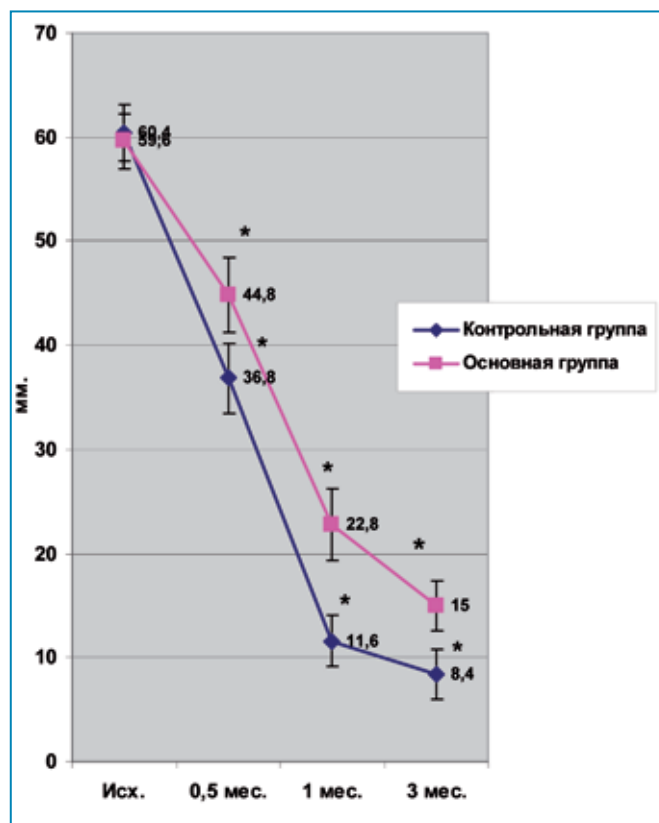


Рис. 2. Динамика интенсивности болевого синдрома в нижней части спины (ВАШ, мм) на фоне терапии у пациентов основной и контрольной групп

Примечание: * – достоверные различия с исходными данными

($p < 0,01$). К концу 3 месяца терапии в сравнении с исходным уровнем интенсивность болевого синдрома уменьшилась в обеих группах: на 74,8% – в основной, на 86,1% – в контрольной (рис. 2).

Динамика функционального состояния позвоночника (тесты Шобера, Томайера, см) на фоне проводимой терапии носила положительный характер в обеих группах пациентов, статистически значимые изменения по данным показателям отмечено к 1 месяцу лечения ($p < 0,001$) (рис. 3, 4).

При оценке обезболивающего эффекта терапии с использованием артрофоона, по мнению пациента и врача, «очень хороший» был достигнут у 80,0%, «хороший» – у 96,0% пациентов. В контрольной группе по мнению пациентов «очень хороший» и «хороший» эффект был отмечен у 88%, по мнению врача – у 92% больных.

Оценка влияния на течение заболевания и динамики основных клинических параметров в ходе лечения выявила сходные результаты у пациентов основной и контрольной групп. Однако статистически значимое снижение выраженности заболевания по ВАШ к 1 месяцу терапии отмечено только в контрольной группе пациентов (рис. 5).

Сходные результаты были также отмечены врачом при оценке динамики выраженности заболевания в обеих группах больных (рис. 6).

Изучение безопасности исследуемого препарата артроfoon основывалось на оценке индивидуальной переносимости, а также регистрацией нежелательных явлений пациентом и врачом. Нежелательные явления,

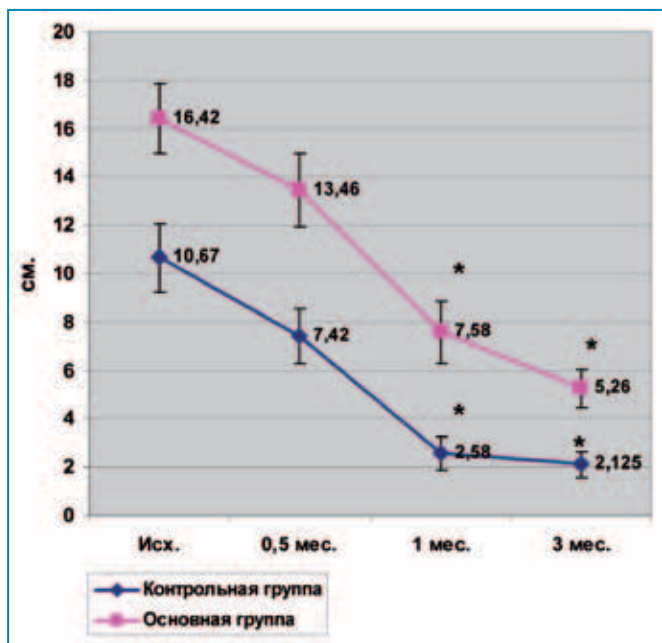


Рис. 3. Динамика теста Томайера (см) на фоне терапии в основной и контрольной группах
Примечание: * – достоверные различия с исходными данными

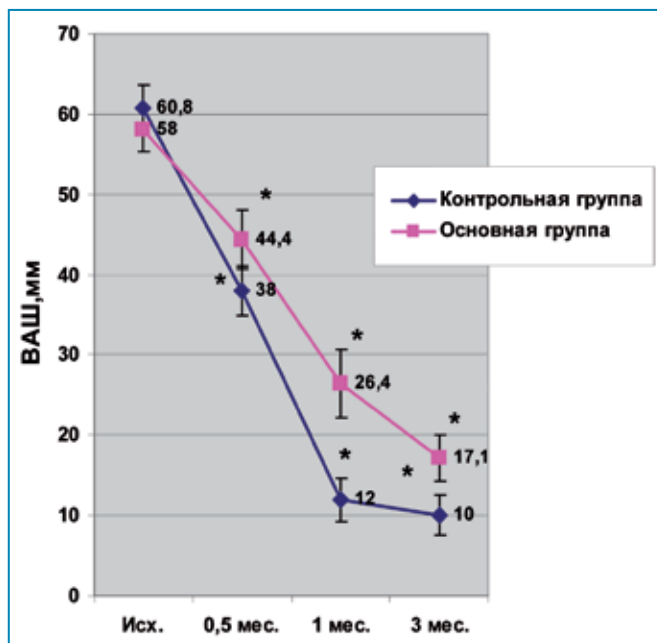


Рис. 5. Динамика выраженности заболевания (ВАШ, мм) в основной и контрольной группах по мнению пациента
Примечание: * – достоверные различия с исходными данными

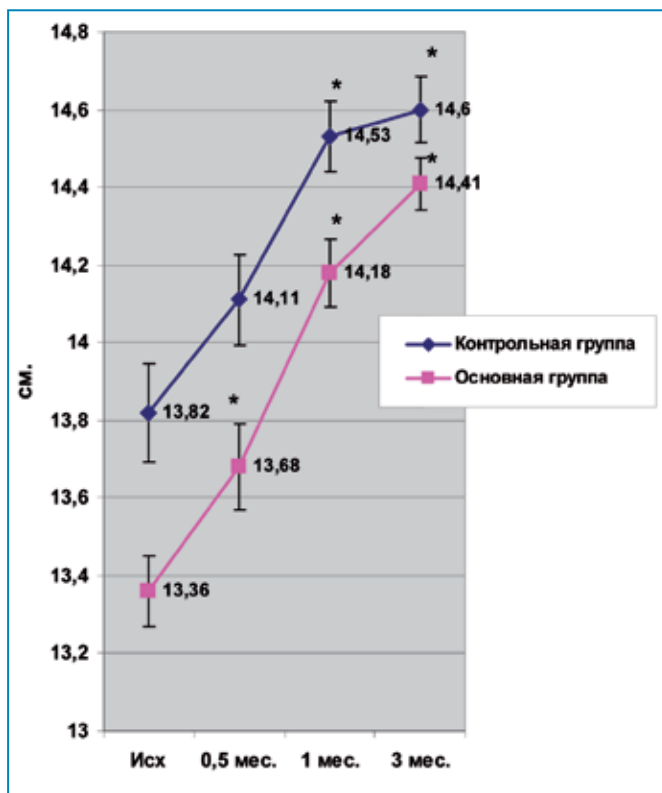


Рис. 4. Динамика теста Шобера (см) на фоне терапии в основной и контрольной группах
Примечание: * – достоверные различия с исходными данными

возникшие в ходе лечения, отмечались в обеих подгруппах. В основной группе у 1 пациента была отмечена повышенная сонливость, связанная с приемом препарата, и не потребовавшая отмены лечения. В группе пациентов, принимавших нимесулид, был выявлен 1 случай отказа от лечения вследствие развития гастропатии, которая по мнению врача была связана с приемом препарата (таблица 2).

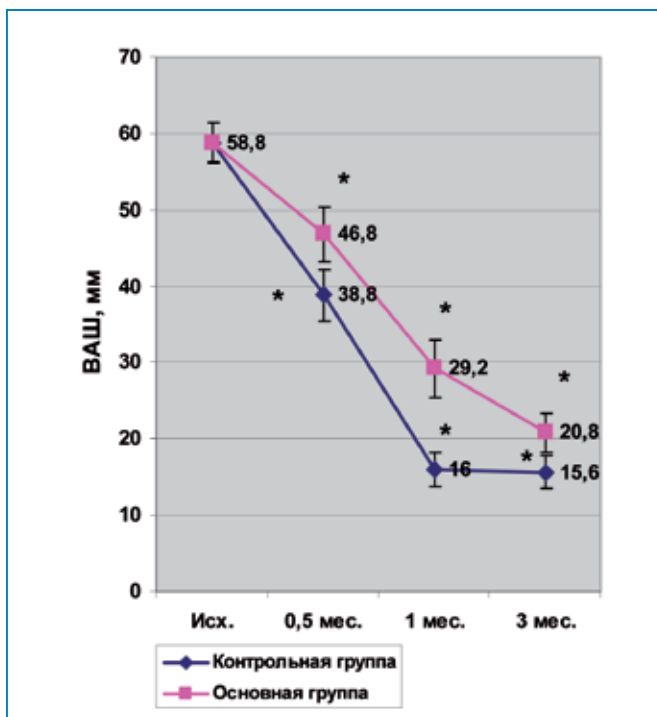


Рис. 6. Динамика выраженности заболевания (ВАШ, мм) в основной и контрольной группах по мнению врача
Примечание: * – достоверные различия с исходными данными

Таблица 2. Нежелательные явления, возникшие в ходе исследования.

Нежелательные явления	Основная группа	Контрольная группа
гастралгия	—	1
сухость во рту	—	1
сонливость	1	1
Итого	1	3

Выводы:

1. На основании сравнительной оценки эффективности исследуемого препарата артрофоон у больных с БНС, ассоциированной со спондилезом, отмечена статистически значимая положительная динамика боли по ВАШ после 14 дней приема препарата, что соответствовало динамике показателей болевого синдрома при приеме нимесулида ($p < 0,01$).

2. При оценке врачом и пациентом влияния на интенсивность боли был достигнут «хороший» и «очень хороший» эффект на фоне проводимой терапии исследуемым препаратом.

3. Препарат артрофоон, содержащий аффинно-очищенные антитела к человеческому ФНО- α в сверхмалых дозах (СМД), продемонстрировал хороший профиль безопасности у пациентов с БНС, в том числе в сочетании с приемом парацетамола.

Заключение:

Проведенное исследование позволяет положительно оценить применение препарата артрофоон при БНС, ассоциированной со спондилезом, у пациентов с хроническим течением заболевания. Использование НПВС, в ряде случаев, сопровождается выраженными побочными эффектами, ограничивающими их применение в течение длительного периода времени. Препарат артрофоон, содержащий ФНО- α в сверхмалых дозах (СМД), по нашим данным, обладает противовоспалительным и анальгезирующим действием, что делает актуальным его использование в составе комплексного лечения БНС в сочетании с коротким курсом препаратов из группы НПВС (например, парацетамол) на начальном этапе лечения.

Список литературы:

1. Ehrlich. G.E. Low back pain /671 Bulletin of the World Health Organization. 2003; 81(9):671-676.
2. Fardon DF., Milette PC. 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: 93–113.
3. Seidler A. et al. Occupational risk factors for symptomatic lumbar disc herniation; a case-control study. Occupational and Environmental Medicine 2003;60:821-830.
4. Хелимский А.М. Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза. — Хабаровск: «Риотип», 2000. — 256с.
5. Eisenstem S.M., Parry C.R. The lumbar facet arthrosis syndrome. J. Bone Joint Surg. 1987; 69:3.
6. Borenstein D. «Эпидемиология, этиология, диагностическая оценка и лечение поясничной боли». Международный Медицинский Журнал. 2000; 35: 36-42.
7. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. М: Издательство РАМН; 2008.
8. Алиханов Б.А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли- α при остеоартрозе: эффективность и переносимость. Клиницист. 2007; 4: 62-67.
9. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофоона при псоритическом артрите. Консилиум 2006; 8(8): 126-130.
10. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Роль артрофоона в комплексном лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2007; 5: 53-59.
11. Хитров Н.А. Периаартрит плечевого сустава: варианты течения и лечения артрофооном. Терапевтический архив. 2007; 79(5): 40-46.