

Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине

А.Б.Данилов, Т.Р.Жаркова, Л.Т.Ахметджанова
Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Боль в нижней части спины является пятой по распространенности причиной для обращения к врачу. В большинстве случаев она возникает на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, которые обнаруживаются у 90–95% взрослого населения. Главной проблемой в лечении является хроническая боль, которая не всегда коррелирует с патологией структур позвоночника, выявляемой при нейровизуализации [1–3]. Увы, на сегодняшний день нет одного универсального эффективного метода или препарата, который однозначно доказал бы свою эффективность в терапии хронической боли в спине. Это определяет поиск новых возможностей для лечения. Одним из таких направлений является применение хондропротекторов. Интерес к этой группе препаратов как к потенциальным анальгетикам обусловлен их противовоспалительными свойствами и безопасностью применения. Хорошо изучена эффективность этих средств в лечении патологии суставов [4], тогда как в лечении хронической боли в спине они используются значительно реже [5]. В специальных работах показано, что такие компоненты хондропротекторных препаратов, как глюкозамин и хондроитин, в больших дозах обладают определенными противовоспалительными эффектами и уменьшают боль [4, 6]. Традиционно существующие на рынке препараты этого ряда являются таблетированными формами и применяются длительно в комплексной терапии заболеваний суставов. В этих случаях лечебный эффект, как правило, ожидается в течение нескольких месяцев. Более привлекательными с точки зрения терапии боли выглядят инъекционные препараты, содержащие хондропротективные компоненты.

В последние годы опубликовано несколько исследований об эффективности инъекционного препарата Алфлутоп при остеоартрозе и болях в спине [7–13]. Алфлутоп – оригинальный инъекционный препарат, представляющий собой экстракт из морских рыб, который содержит гликозаминогликаны, в том числе гиалуроновую кислоту, хондроитина сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат. Препарат обладает хондропротекторным и противовоспалительным эффектом, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Его хондропротекторное действие связано с угнетением активности гиалуронидазы и других ферментов, которые принимают участие в разрушении межклеточного матрикса и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. Алфлутоп тормозит биосинтез медиаторов воспаления, снижает проницаемость капилляров. Протеогликианы, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, достоверно увеличивая показатели магнитно-резонансной томографии (МРТ), гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани.

Весьма интригующим является анальгезирующее действие препарата, которое, по данным многих авторов, проявляется довольно быстро. В открытом многоцентровом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарат Алфлутоп у пациентов с верте-

брогенной цервикобрахиалгией продемонстрирована его способность снижать выраженность болевого синдрома, увеличивать подвижность в шейном отделе позвоночника и плечевом суставе [9]. В целом, положительный результат отмечен у 82% больных, при этом обезболивающий эффект проявился уже в течение первых 2 нед после начала лечения. В специальном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по применению препарата Алфлутоп при хронической люмбоишиалгии также была продемонстрирована его высокая эффективность [10]. В этих и других работах по применению препарата Алфлутоп отчетливо продемонстрировано, что наступление обезболивающего эффекта начинается на 2-й неделе терапии [7, 8, 12, 13]. Маловероятно, что уменьшение боли в эти сроки связано с восстановлением хрящевой ткани или другими структурными изменениями в тканях позвоночника или сустава. Таким образом, остается недостаточно ясным вопрос о механизмах обезболивающего эффекта препарата Алфлутоп, который появляется достаточно быстро, сохраняется на протяжении всего курса лечения и после его окончания.

Исследование эффективности

Цель настоящего исследования – уточнение механизмов обезболивающего эффекта препарата Алфлутоп в лечении пациентов с хроническими болями в нижней части спины.

Материал

В исследовании приняли участие 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины, средний возраст $40,6 \pm 10,8$ года).

Критерии включения:

- 1) возраст пациентов от 25 до 70 лет;
- 2) хронический болевой синдром в нижней части спины длительностью не менее 3 мес, не обусловленный специфическими причинами (онкология, инфекция и др.) на фоне подтвержденных дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике по данным рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) и МРТ;
- 3) интенсивность боли не менее 4 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

У 13,3% больных была диагностирована протрузия межпозвонкового диска без компрессии корешка, у 23,3% – фасеточная атропатия, у 16,6% – патология подвздошно-крестцового сочленения, у 10% – радикулопатия вследствие грыжи диска. Болевой синдром на уровне шеи и плечевого пояса имели 12 пациентов, на уровне поясницы – 18 пациентов. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых человек (8 мужчин и 7 женщин), средний возраст которых составил $44,37 \pm 10,3$ года.

Лечение

Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней. До проведения терапии пациенты полу-

чали нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (83,3%), миорелаксанты (60%), физиотерапевтическое лечение (53,3%). За 3 дня до начала исследования в соответствии с протоколом предшествующая фармакотерапия боли прекращалась. Во время лечения не использовались физиотерапия, массаж и мануальная терапия.

Методы исследования

Оценка интенсивности болевого синдрома определялась по ВАШ на каждой неделе лечения и через 1 мес после его завершения. Оценка наличия нейропатического компонента болевого синдрома осуществлялась с помощью опросника DN4 до и после лечения [14]. Для определения уровня депрессии использовался опросник Бека. Для оценки уровня реактивной и личностной тревожности использовался тест Спилбергера в модификации Ханина. Используемый в исследовании опросник «Качество жизни» (SF 36) оценивал степень адаптационных нарушений пациентов [15]. С целью оценки степени нарушения деятельности использовалась Шкала нарушения деятельности Роланда–Морриса [16].

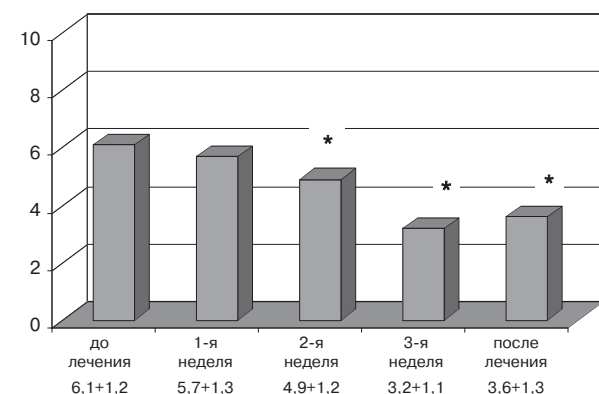
С целью оценки функционального состояния ноцицептивных и антиноцицептивных систем до и после лечения использовалась методика ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) [17, 18]. НФР относится к группе защитных рефлексов и интересен тем, что позволяет объективно и количественно оценить порог боли у человека. Доказано, что у здорового человека имеется тесная связь между порогом субъективного болевого ощущения и порогом возникновения этого рефлекса. Этот рефлекс также позволяет оценить состояние ноцицептивных и антиноцицептивных систем у человека, изучить роль и влияние различных нейромедиаторов и лекарственных препаратов, вовлеченных в контроль боли.

Описание методики НФР

Испытуемый должен сидеть в удобном кресле, ноги максимально расслаблены, колени согнуты под углом 130°, а стопа в голеностопном суставе должна находиться под углом 90°. Для уменьшения эмоционального напряжения необходимо проинформировать испытуемого об условиях эксперимента. Стимулирующие электроды располагают позади лодыжки или несколько ниже по ходу малоберцового нерва, на расстоянии 2 см друг от друга, катод – проксимальнее, анод – дистальнее. Регистрирующие электроды располагают на брюшке *m. biceps femoris capitis brevis* (катод) и на сухожилии этой мышцы (анод). Заземляющий электрод располагают на середине между стимулирующими и регистрирующими электродами. В качестве стимула используют тренд (пачки) стимулов общей длительностью 20 мс, с частотой 300 Гц и длительностью каждого стимула 1 мс. Во избежание габитуации пачки стимулов рекомендуется подавать в нерегулярном порядке. Исследование начинают с подачи стимулов малой интенсивности, постепенно ее увеличивая, и наблюдают за появлением мышечных ответов. При появлении ответа фиксируют его порог (порог рефлекса – Пр), т.е. величину электрического тока, при которой он появился. Фиксируют также порог субъективной боли (порог боли – Пб), т.е. величину электрического стимула, при которой пациент впервые указывает на появление локализованной острой боли в области расположения стимулирующих электродов. У здоровых лиц пороги боли и рефлекса обычно совпадают или первый несколько ниже второго. Для точного определения соотношения между болью и порогом рефлекса вычисляют коэффициент – порог боли/порог рефлекса (Пб/Пр), который у здоровых людей равен примерно 0,9–1,0.

После лечения проводилась общая оценка результатов терапии пациентом и врачом по 10-балльной системе: 0 – нет эффекта, 10 – очень высокая эффектив-

Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ на фоне лечения.

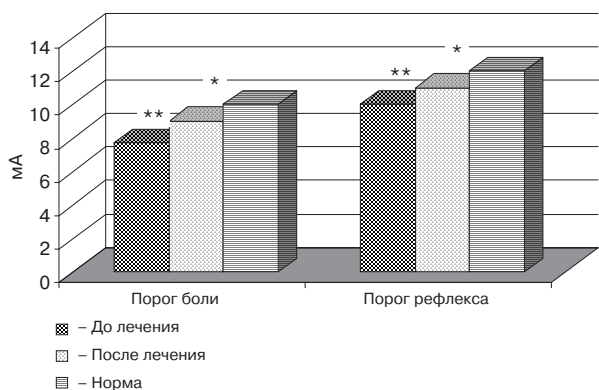


* $p < 0,001$ – достоверность отличий между показателями ВАШ до лечения и на этапах лечения.

Таблица 1. Параметры тревоги и депрессии

	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Реактивная тревога	32,6±7,1	31,4±6,8	0,4
Личностная тревога	31,8±5,6	30,1±5,5	0,2
Депрессия	2,7±2,4	2,5±2,2	0,7

Рис. 2. Параметры НФР у здоровых, пациентов до и после лечения.



*Достоверность отличий между показателями до и после лечения ($p < 0,005$).
 **Достоверность отличий между показателями обследованной группы и нормой ($p < 0,005$).

Таблица 2. Параметры НФР у здоровых, пациентов до и после лечения

	Здоровые	Пациенты до лечения	Пациенты после лечения
Порог боли	8,5±1,3	7,7±2,0*	9,0±1,5**
Порог рефлекса	11,5±2,1	10,0±2,2*	11,0±2,0**
Коэффициент Пб/Пр	0,74±0,17	0,77±0,18	0,82±0,16**

*Достоверность отличий между здоровыми и больными до лечения ($p < 0,05$).
 **Достоверность отличий между пациентами до и после лечения ($p < 0,05$).

ность. Статистическая обработка осуществлялась с помощью стандартного программного пакета Statistica 6.

Результаты исследования

Длительность заболевания в среднем по группе составила от 3 мес до 2 лет ($8,6 \pm 5,5$ мес), интенсивность боли – $5,7 \pm 1,3$. В жалобах пациентов были представлены следующие типы боли: стреляющая (10%), давящая (33,3%), ноющая (50%), тянущая боль (6,7%).

Динамика интенсивности боли по ВАШ на фоне лечения препаратом Алфлутоп по неделям указана на рис. 1. Достоверное уменьшение болевого синдрома по ВАШ отмечено уже на 2-й неделе лечения. На протяжении дальнейшего лечения отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома в среднем до 3,2 балла. Через 1 мес после завершения лечения интенсивность боли достоверно не отличалась от параметров ВАШ сразу после завершения курса инъекций.

Выявлено высоко достоверное уменьшение степени нарушения деятельности на фоне лечения по шкале нарушения деятельности Роланда–Морриса (до лечения $4,9 \pm 2,8$, после лечения $3,3 \pm 1,4$; $p < 0,009$). Достоверных уменьшений выраженности тревоги и депрессии на фоне лечения выявлено не было (табл. 1).

По данным анкеты SF36, на фоне лечения отмечалось достоверное улучшение качества жизни пациентов (до лечения $82,2 \pm 8,9$, после лечения $86,7 \pm 4,9$; $p < 0,02$). При анализе данных опросника DN4 средний балл среди обследованных пациентов составил $1,93 \pm 1,87$. Наличие нейропатического компонента было выявлено у 20% пациентов. Достоверного уменьшения количества баллов, по данным опросника DN4, на фоне лечения выявлено не было, однако отмечалась тенденция к его уменьшению (до лечения $1,93 \pm 1,87$, после лечения $1,6 \pm 1,5$; $p = 0,4$).

По данным исследования НФР, пороги боли и ноцицептивного рефлекса в обследованной группе были достоверно ниже, чем у здоровых. Коэффициент Пб/Пр достоверно не отличался от здоровых. После лечения отмечалось достоверное повышение порогов боли и рефлекса до уровня нормативных значений. Результаты НФР до и после лечения указаны на рис. 2 и в табл. 2.

По оценке врача эффективность лечения в среднем по группе составила $7,8 \pm 1,6$ балла, оценка эффективности лечения самим пациентом достигла $7,9 \pm 1,7$ балла.

Переносимость препарата у пациентов была удовлетворительной. Побочных явлений в ходе проведенного исследования выявлено не было.

Обсуждение

Одним из важных периферических факторов патогенеза, предопределяющих тенденцию к хронизации боли в спине, является разрушение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы. Оно вызывает стойкие биомеханические нарушения, способствующие постоянному возобновлению болевого синдрома, и провоцирует дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника, замыкая порочный круг при остеохондрозе позвоночника. В связи с этим применение хондропротекторов в комплексном лечении остеохондроза позвоночника выглядит логичным. Однако в настоящее время мало работ, которые бы подтверждали эффективность хондропротекторных препаратов при остеохондрозе позвоночника [5]. В недавних российских исследованиях эффективности одного из комплексных хондропротекторов препарата Алфлутоп показано, что у больных с хроническими алгическими вертеброгенными синдромами препарат способствует стойкому уменьшению боли, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов [9, 10]. Лечебный эффект препарата Алфлутоп проявлялся уже в течение первых 2 нед лечения и нарастал на протяжении всего курса проводимой терапии.

Результаты нашего исследования с применением методики НФР показали, что у пациентов с хронической болью достоверно снижены пороги боли и ноцицептивного рефлекса при нормальном коэффициенте Пб/Пр. Это свидетельствует об усилении периферической ноцицептивной афферентации и недостаточности антиноцицептивного контроля у этих больных.

После окончания лечения было получено достоверное повышение как порогов боли, так и рефлекса до уровня нормативных значений. Эти результаты указывают на нормализацию функционального состояния систем контроля боли прежде всего за счет редукции ноцицептивной афферентации. Такой обезболивающий эффект, полученный за довольно короткий период лечения (3 нед), позволяет обсуждать роль неспецифического воспаления (периферической сенситизации) как одного из известных значимых механизмов поддержания хронической боли [1–3]. Вероятно, Алфлутоп оказывает обезболивающее действие в довольно короткие сроки за счет компонентов, обладающих противовоспалительными свойствами. Во многих работах подчеркивается, что хондропротективные препараты, содержащие глюкозамин сульфат, хондроитин и др., обладают противовоспалительными свойствами и могут уменьшать боль независимо от структурно-модифицирующего эффекта [4, 5, 8, 11, 12]. Однако применение пероральных форм хондропротекторных препаратов не всегда оказывает обезболивающий эффект [6]. Возможно, за счет инъекционной формы и содержания комплекса компонентов, обладающих хондропротективными и противовоспалительными свойствами, Алфлутоп значительно быстрее, чем пероральные хондропротекторы, снижает интенсивность боли. Немаловажна хорошая переносимость препарата и его безопасность, что является его существенным преимуществом по сравнению с НПВП.

Одним из результатов проведенного исследования было достоверное уменьшение степени нарушения функциональных способностей пациента на фоне лечения, оцениваемых по шкале Роланда–Морриса. С нашей точки зрения этот результат чрезвычайно важен, так как быстрее возвращение пациента к повседневной двигательной активности является главным фактором профилактики рецидивов и препятствует хронификации боли [1–3]. Известно, что при хронической боли в спине длительный постельный режим («лежание»), отказ от каких-либо физических нагрузок ассоциированы с плохим прогнозом в плане восстановления и уменьшения интенсивности боли. Нередко пациенты чаще всего из-за боли и страха ее усиления выбирают такую тактику (пассивная копинг-стратегия), что в дальнейшем формирует их «болевое поведение», приводящее к плохому восстановлению и дезадаптации [3]. В нашей работе мы показали, что постепенное снижение интенсивности боли, начиная со 2-й недели лечения препаратом Алфлутоп, позволило пациентам исследуемой группы быстрее восстановить свои двигательные функциональные способности. В целом проведенное лечение привело к достоверному улучшению показателя качества жизни по опроснику SF36.

Заключение

Курс лечения препаратом Алфлутоп на протяжении 3 нед (по 1 внутримышечной инъекции ежедневно) привел к достоверному снижению интенсивности болевого синдрома в исследуемой группе пациентов с хронической болью в спине. Уменьшение боли отмечалось со 2-й недели инъекций, достигало максимума к завершению курса. Обезболивающий эффект сохранился в течение 1 мес после окончания лечения. В результате терапии отмечено достоверное улучшение двигательных функций пациентов, что является важным фактором профилактики рецидивов и хронификации боли. Данные исследования НФР указывают на роль периферической ноцицептивной афферентации (периферической сенситизации) в механизмах поддержания хронической боли. Можно предположить, что обезболива-

ющий эффект препарата связан с редукцией периферических ноцицептивных механизмов за счет противовоспалительных свойств этого препарата. Мы не можем также исключить и возможные анальгетические свойства других компонентов препарата Алфлутоп.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рассматривать Алфлутоп как эффективный и безопасный препарат для лечения хронической боли в спине как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении.

Литература

1. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна. М.: Медпресс, 1999; с. 217–83.
2. Данилов А.Б. Болевые синдромы. В кн.: Неврология. Национальное руководство. 2009; с. 423–41.
3. Подчуфарова Е.В. Хронические боли в спине: патогенез, диагностика, лечение. РМЖ. 2003; 11 (25): 32–7.
4. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Cons. Med. 2009; 11 (9): 91–5.
5. Гориславец В.А. Структурно-модифицирующая терапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Cons. Med. 2010; 12 (9): 62–7.
6. Walsb AJ, O'Neill CW, Lotz JC. Glucosamine HCl alters production of inflammatory mediators by rat intervertebral disc cells in vitro. Spine J 2007; 7 (5): 601–8.
7. Гронта Л.Г., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клини. ревматол. 1995; 3: 20–2.
8. Коришонов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. РМЖ. 2003; 11 (23): 1320.
9. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии (Открытое многоцентровое исследование). Фарматека. 2008; 6: 48–54.
10. Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбашии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Науч.-практ. ревматол. 2004; 4: 80–4.
11. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Клини. ревматол. 1996; 4: 40–3.
12. Светлова М.С., Игнатъев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. Клини. мед. 2004; 82 (6): 52–5.
13. Ходырев В.Н., Голиков Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). Науч.-практ. неврол. 2003; 3: 104.
14. Boubassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114 (1–2): 29–36.
15. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара: Бахрах-М, 2004.
16. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain: part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. Spine 1983; 8: 141–4.
17. Данилов А.Б., Данилов А.Б., Вейн А.М. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения мозговых механизмов контроля боли. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1996; 1: 101–7.
18. Sandrini G, Serrao M, Rossi P et al. The lower limb flexion reflex in humans. Prog Neurobiol 2005; 77: 353–95.
19. Wilkens P et al. Effect of Glucosamine on Pain-Related Disability in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis JAMA 2010; 304 (1): 45–52.