

Эффективность дифференцированного лечения боли в спине

Курушина О. В.¹, д-р мед. наук, профессор, главный специалист-невролог Министерства здравоохранения РФ по Южному федеральному округу, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики;

Барулин А. Е.¹, д-р мед. наук, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО ФГБОУ ВО;

Данилов Ан. Б.², д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины.

¹ ФГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва.

Боль в спине служит поводом для активных дискуссий в медицинском сообществе в течение нескольких последних десятилетий. Обсуждаются как критерии диагностики, так и различные подходы к терапии данного заболевания. Тем не менее, распространенность этого болевого синдрома не только не снижается, но и продолжает неуклонно увеличиваться. Боль в спине является распространенным симптомом у людей любого возраста и социально-экономического статуса. Вне зависимости от места жительства и уровня финансовой независимости, этот вид алгического расстройства продолжает снижать качество жизни населения во всех странах мира. Так, в 2017 г. распространенность болей в пояснице (острой, подострой и хронической) во всем мире составила 7,83 %, при этом, одновременно эту боль испытывали 577 млн человек [1]. Но уже становится очевидно, что распространенность и выраженность любого синдрома не всегда отражает степень его влияния на жизнь самого пациента и работу здравоохранения. Поэтому для изучения вклада любого заболевания сейчас используется показатель DALY, измеряющий длительность неполноценных лет человеческой жизни. И для боли в нижней части спины в 2017 г. этот показатель увеличился практически до 65 млн лет жизни с инвалидностью. За последние 10 лет этот показатель ухудшился практически на 17,5 % [2]. При попытке проанализировать эти тенденции исследователи отмечают, что наибольший рост негативных последствий отмечается, главным образом, из-за роста населения и увеличения продолжительности жизни, что, соответственно, сопровождается общим старением человечества.

При этом, наибольший рост показателя зарегистрирован в странах с низким и средним уровнем дохода. Люди чаще увольняются с работы из-за болей в спине, чем из-за диабета, гипертонии, новообразований, астмы, заболеваний сердца и дыхательных путей, вместе взятых [3]. Примерно у каждого четвертого взрослого в США была боль в пояснице, которая продолжалась не менее 24 ч в течение предыдущих 3 месяцев, при этом 7,6 % взрослых сообщили как минимум об одном эпизоде тяжелой острой боли в спине в течение одного года [4]. Именно эта умеренная и сильная боль, а также нарушение двигательных, чувствительных, трофических функций, а также изменения психоэмоционального статуса из-за боли, являются основными причинами обращения за медицинской помощью. При этом, увеличение количества обращений по поводу боли в спине отмечают не только неврологи, но и врачи-терапевты, ревматологи, хирурги и врачи общей практики [5].

Несмотря на высокую распространенность, прогноз при болях в пояснице в целом хороший. Хотя конкретную причину боли в спине можно определить редко, поскольку зачастую сразу несколько причин приводят к ее развитию, наиболее распространенным собирательным названием этого вида является неспецифическая боль в спине [6, 7]. Большинство эпизодов острой и подострой неспецифической боли в спине значительно улучшаются в течение 6 недель, а средняя интенсивность боли становится умеренной (6 по 100-балльной шкале; 95 % доверительный интервал (ДИ) от 3 до 10) через 12 месяцев. Однако две трети людей с болью в спине все еще испытывают боль через 3 месяца (67 %, 95 %

ДИ от 50 % до 83 %) и через 12 месяцев (65 %, 95 % ДИ от 54 % до 75 %) [8, 9]. Это является серьезной предпосылкой для разработки методов эффективно купирования первичного эпизода боли для того, чтоб избежать опасности ее хронизации.

В большинстве клинических рекомендаций и руководств указывается первая линия помощи в случае острого эпизода боли в спине: убеждение в доброкачественном характере боли и поощрение к легкой физической активности [10, 11, 12]. Когда необходимо лечение второй линии, доступен ряд терапевтических вмешательств (фармакологических и физиотерапевтических) при остром эпизоде неспецифической боли в спине [13, 14, 15]. И именно этот этап вызывает наибольшее количество вопросов и является наиболее дискуссионным. Процесс выбора наиболее эффективного средства контроля боли до сих пор остается интуитивным, не имеющим четких предикторов, позволяющих дифференцированно выбрать наиболее актуальный препарат для купирования болевого синдрома. Более того, исследований, в которых проводились бы сравнения эффектов различных вариантов лечения, когда каждый вариант сравнивается со всеми остальными, не проводилось. Существуют лишь единичные попытки метаанализов, в которых рассматриваются различные способы купирования острой боли в спине, но их выводы неоднозначны [16].

Если же обсуждать лечение боли в спине, сопровождающейся радикулопатией с двигательными и чувствительными расстройствами, то дискуссионных вопросов становится еще больше, а серьезных сравнительных клинических исследований в этой области — еще меньше. Большинство специалистов, однако, сходятся во мнении, что основным подходом в ведении данной категории больных должна оставаться консервативная терапия около 88 % пациентов ожидаемо получают удовлетворительный эффект от лечения в течение 4 недель [17].

Основными группами лекарственных средств в лечении пациентов с болью в спине, сопровождающихся радикулопатиями, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты, которые при совместном использовании позволяют получить ожидаемый эффект в достаточно короткие сроки [18]. Другим вариантом лечения данной категории пациентов является использование локальной инъекционной терапии глюкокортикоидами, лечебной физкультуры, массажа и мануальной терапии [19].

Наряду с антиоксидантной и витаминотерапией при радикулопатиях значимым направлением терапии является активация таких процессов, как регенерация и реиннервация. Применение антихолинэстеразных (АХЭ) препаратов стимулирует

регенераторный спраутинг, который необходим для образования новых синапсов, восстановления нервно-мышечной передачи и улучшения проведения по нерву [20]. Среди АХЭ средств, которые селективно и обратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу, представлены препараты с преимущественно периферическим (неостигмин, пиридостигмин), центральным (галантамин, донепезил) и сочетанным (ипидакрин) действием [21].

Ипидакрин, благодаря своему оригинальному механизму, при боли в спине оказывает как периферическое, так и центральное воздействие. Им осуществляется избирательная блокада калиевых каналов, а также снижение активности ацетилхолинэстеразы, что способствует увеличению вхождения ионов кальция в пресинаптическую часть аксона и облегчает передачу возбуждения в синапсе. За счет удлинения периода реполяризации пресинаптической мембраны ипидакрин способен блокировать эктопические очаги и эфептическую передачу возбуждения, что и является одной из ведущих причин развития таких компонентов нейропатической боли, как парестезии, крампи и иные неприятные ощущения [22].

Исследователями уже предпринимались попытки проанализировать механизм воздействия и эффективность применения АХЭ препаратов и ипидакрин, в частности, при боли в спине [23, 24, 25]. В этих исследованиях отмечался безусловный эффект ипидакрин в качестве адьювантного анальгетика при лечении болевых синдромов, в том числе, в области спины. Но, в то же время, остается нерешенным вопрос отбора пациентов для включения ипидакрин в схему дифференцированной терапии боли в спине, сопровождающейся радикулопатиями.

Нами была предпринята попытка проанализировать предикторы эффективности терапии ипидакрин у пациентов с жалобами на болевой синдром по корешковому типу, которым поставлен диагноз радикулопатия. В целом в исследование было включено 102 пациента: 40 пациентов в контрольной и 62 пациента в экспериментальной группе. Пациентам контрольной группы проводилась стандартная терапия, включающая НПВП, центральные миорелаксанты, витамины группы В. В экспериментальной группе к стандартной терапии было добавлено лечение ипидакрином (Нейромидин®) — 15 мг/1 мл 1 раз в день внутримышечно в течение 10 дней, затем ипидакрин (Нейромидин®) 20 мг 3 таб. в день до конца 8-й недели общего периода терапии. Режим и дозы терапии подбирались согласно действующей инструкции по медицинскому применению. Эффективность и безопасность терапии в экспериментальной группе определялась как с помощью клинических осмотров и опросников, так и нейрофизиологического контроля на электронейромиографии (ЭНМГ).

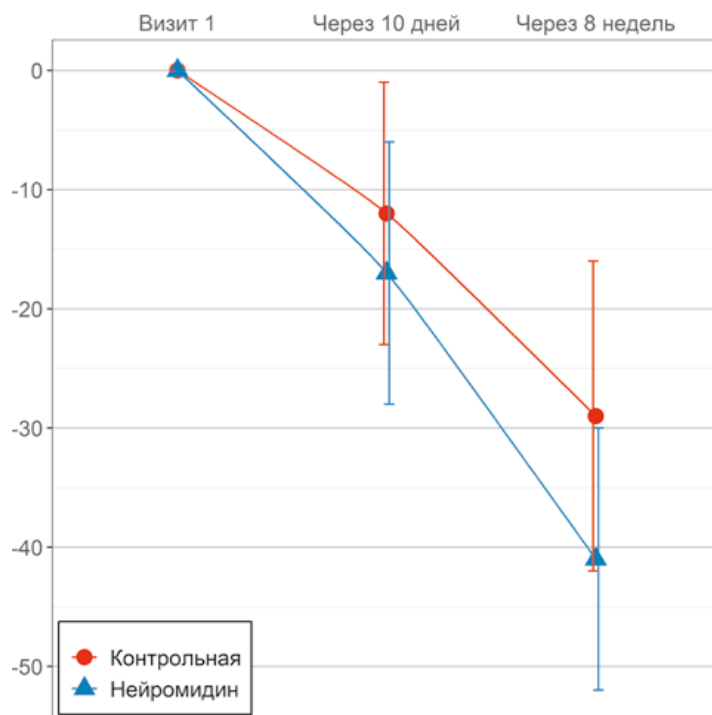


Рис. 1. График среднего относительного изменения ВАШ в экспериментальной и контрольной группах.

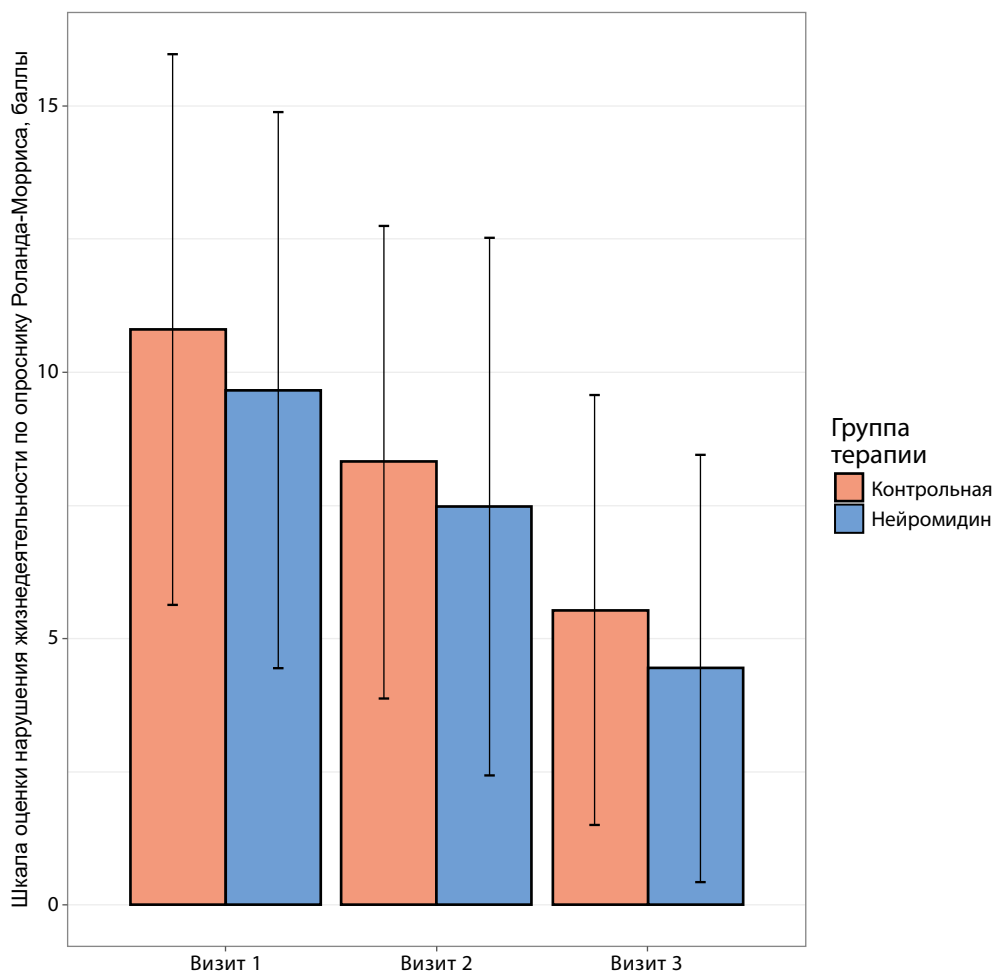


Рис. 2. Сравнение экспериментальной и контрольной группы по средним значениям нарушения жизнедеятельности по опроснику Роланда-Морриса

В результате проведенного исследования выявилось статистически значимое преимущество комбинации стандартной терапии с ипидакрином над традиционной стандартной терапией боли в спине. Пациенты, входившие в экспериментальную группу, к третьему визиту продемонстрировали выраженное преимущество в снижении интенсивности болевого синдрома (рис. 1).

При этом уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось и улучшением функционирования и качества жизни пациентов, что отражалось в результатах ответов на вопросы шкалы Роланда-Морриса. И, несмотря на статистически значимое улучшение показателя в обеих группах пациентов, экспериментальная группа обогнала контрольную по выраженности положительной динамики (рис. 2).

В дальнейшем, сравнение результатов экспериментальной и контрольной группы по вторичным конечным точкам подтвердило гипотезу исследователей об эффективности дополнения стандартной терапии ипидакрином для лечения боли в спине. Однако индивидуальные результаты пациентов выявили неодинаковую реакцию и силу ответа на дополнения к терапии. Именно поэтому стала актуальной необходимость выявления предикторов эффективности комбинации стандартной терапии с ипидакрином.

Для решения этой задачи, при оценке результатов исследования, одной из целей было выделение группы респондеров, т. е. пациентов, получивших снижение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 70 % и более к третьему визиту, и определение па-

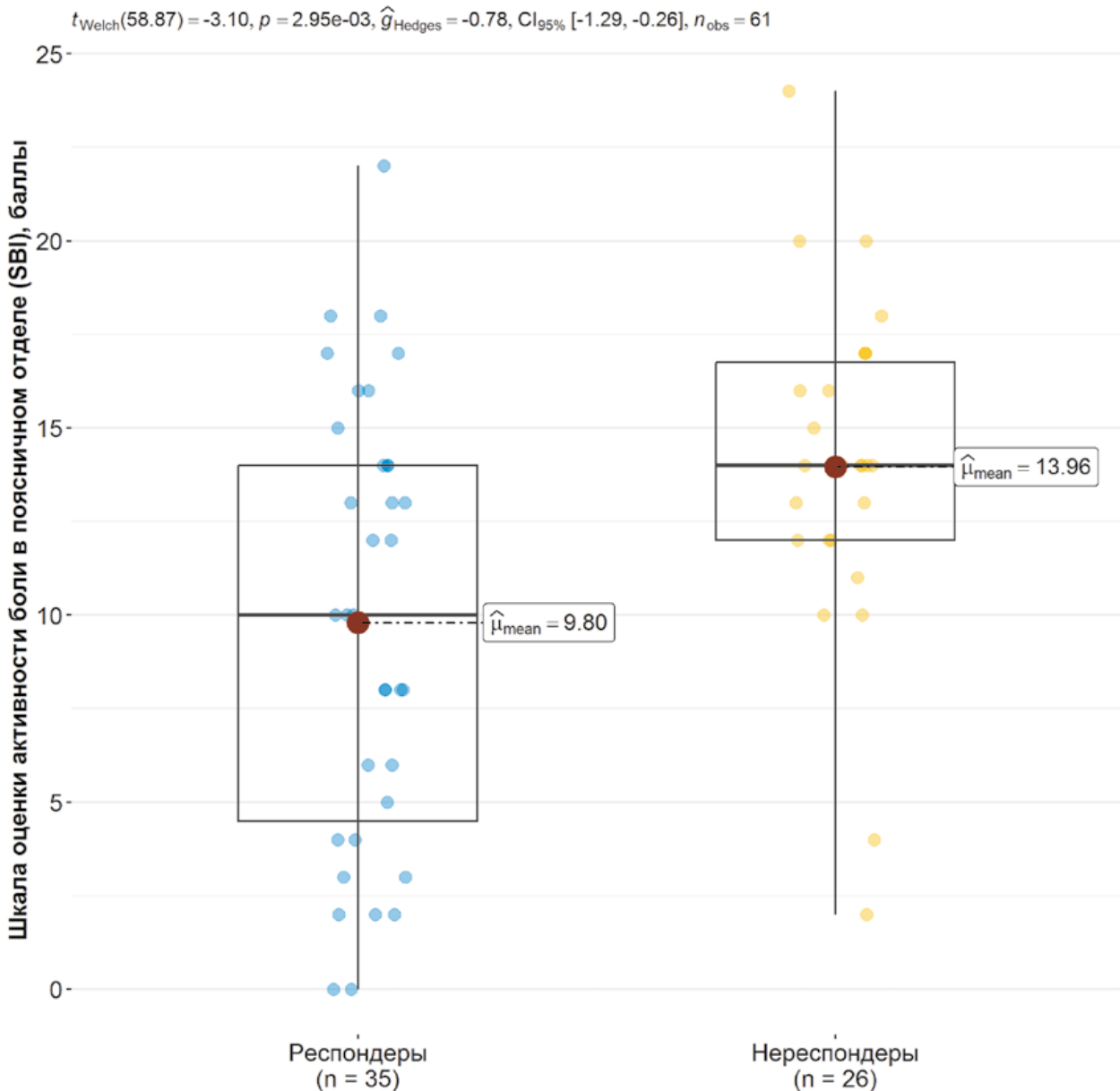


Рис. 3. Сравнение групп по оценке активности боли в поясничном отделе (SBI)

раметров, отличающих их от группы нереспондеров, в которой этот результат не был достигнут. На основании этих выделенных факторов предполагается сформировать предикторы эффективности дифференцированного лечения пациентов с радикулопатиями и болью в спине.

При оценке демографических показателей в обеих группах пациенты достоверно не отличались по полу и среднему возрасту (табл. 1). Поэтому был сделан вывод, что ни возраст, ни пол пациента не оказывают значимого влияния на эффективность терапии ипидакрином.

В тот же время, при изучении параметров болевого синдрома по шкале активности боли были выявлены значительные различия между теми, кто получил эффект от терапии ипидакрином, и теми, у кого этот эффект был недостаточно выраженным. Сред-

Таблица 1. Характеристика демографических показателей по группам

Показатель	Респондеры (35)	Нереспондеры (26)	p-значение
Пол, количество	М:13 / Ж:22	М:12 / Ж:14	0,6*
Возраст, среднее (SD)	50,6 (15,9)	57,2 (14,5)	0,115**

* — Точный тест Фишера; ** — Критерий Манна-Уитни

няя оценка активности боли в поясничном отделе (SBI) в экспериментальной группе была статистически значимо ($p < 0,01$) ниже, чем в группе контроля (рис. 3). Причем, аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке частоты болевых эпизодов по шкале частоты боли (SFI). Чем чаще у пациентов возникали болевые пароксизмы, тем менее активно работал ингибитор АХЭ (рис. 4).

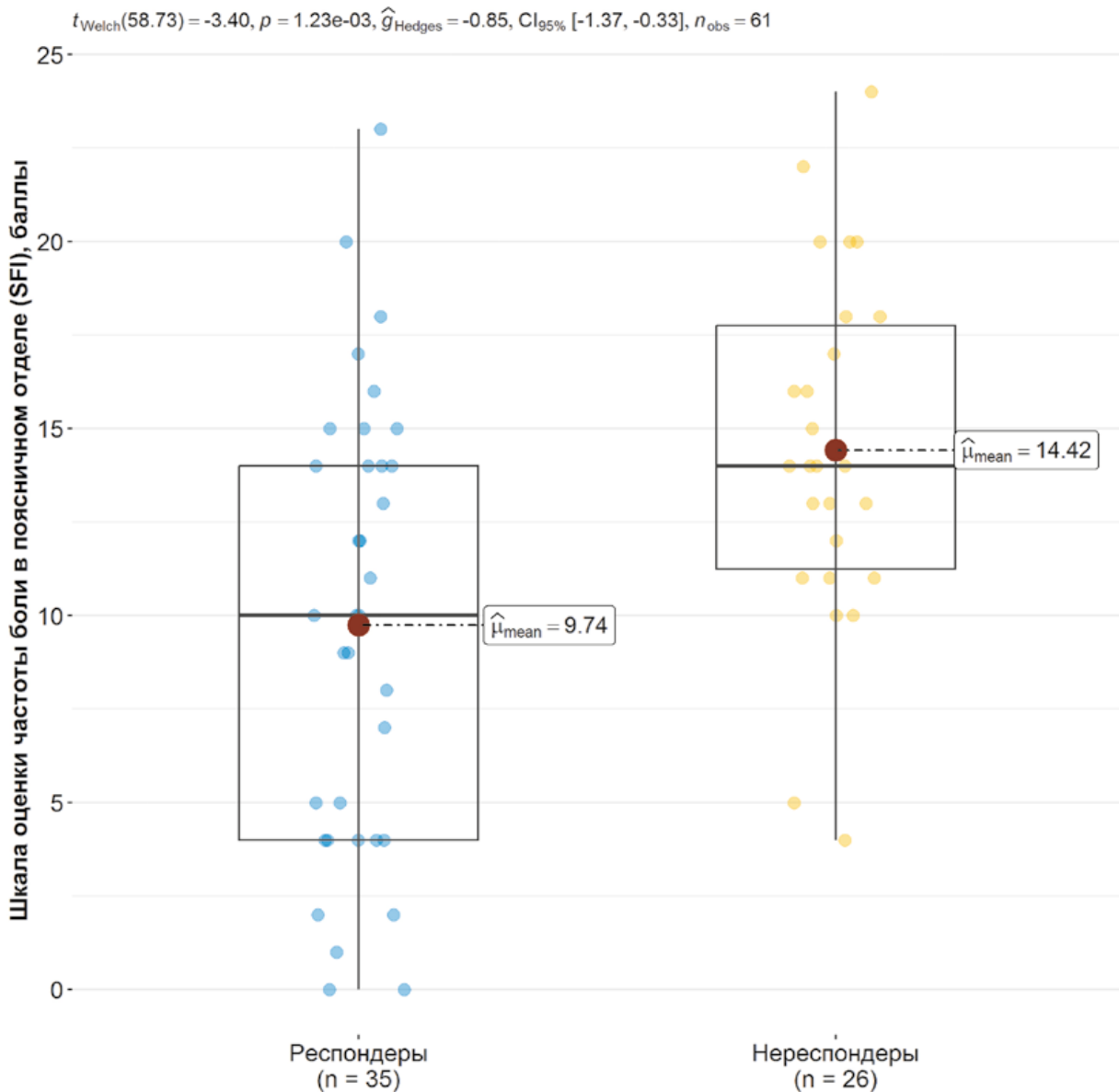


Рис. 4. Сравнение групп по оценке частоты боли в поясничном отделе (SFI)

Таблица 2. Характеристика групп пациентов по оценке нарушения жизнедеятельности по опроснику Роланда-Морриса

Группа, n	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	SD	Q25	Q75	Критерий Манна-Уитни, р-значение
Респондеры (35)	8,37	8	0	22	5,29	4,5	10,5	0,0052
Нереспондеры (26)	11,77	11,5	3	18	4,22	9	15,5	

Таким образом, в случае радикулопатии с невысокой активностью и частотой боли, включение ипидакрина в схему лечения будет обоснованным и, возможно, поможет предотвратить риск хронизации алгического расстройства.

Очень важным параметром, оказывающим влияние на эффективность терапии, оказалась степень нарушения жизнедеятельности на фоне боли в спине по опроснику Роланда-Морриса. Группа респондеров характеризовалась исходно достоверно менее

выраженными нарушениями жизнедеятельности, чем группа нереспондеров (табл. 2).

Исследователей волновал вопрос, имеет ли значение степень функциональных нарушений на первом визите, фиксируемая на ЭНМГ. Но при сравнении параметров респондеров и нереспондеров, статистически значимых различий в параметрах стимуляционной ЭНМГ по амплитуде и латентному периоду Н-рефлекса выявлено не было. Поэтому, по-видимому, степень функ-

$$t_{\text{Welch}}(45.52) = -2.33, p = 0.02, \hat{g}_{\text{Hedges}} = -0.60, \text{CI}_{95\%} [-1.12, -0.08], n_{\text{obs}} = 61$$

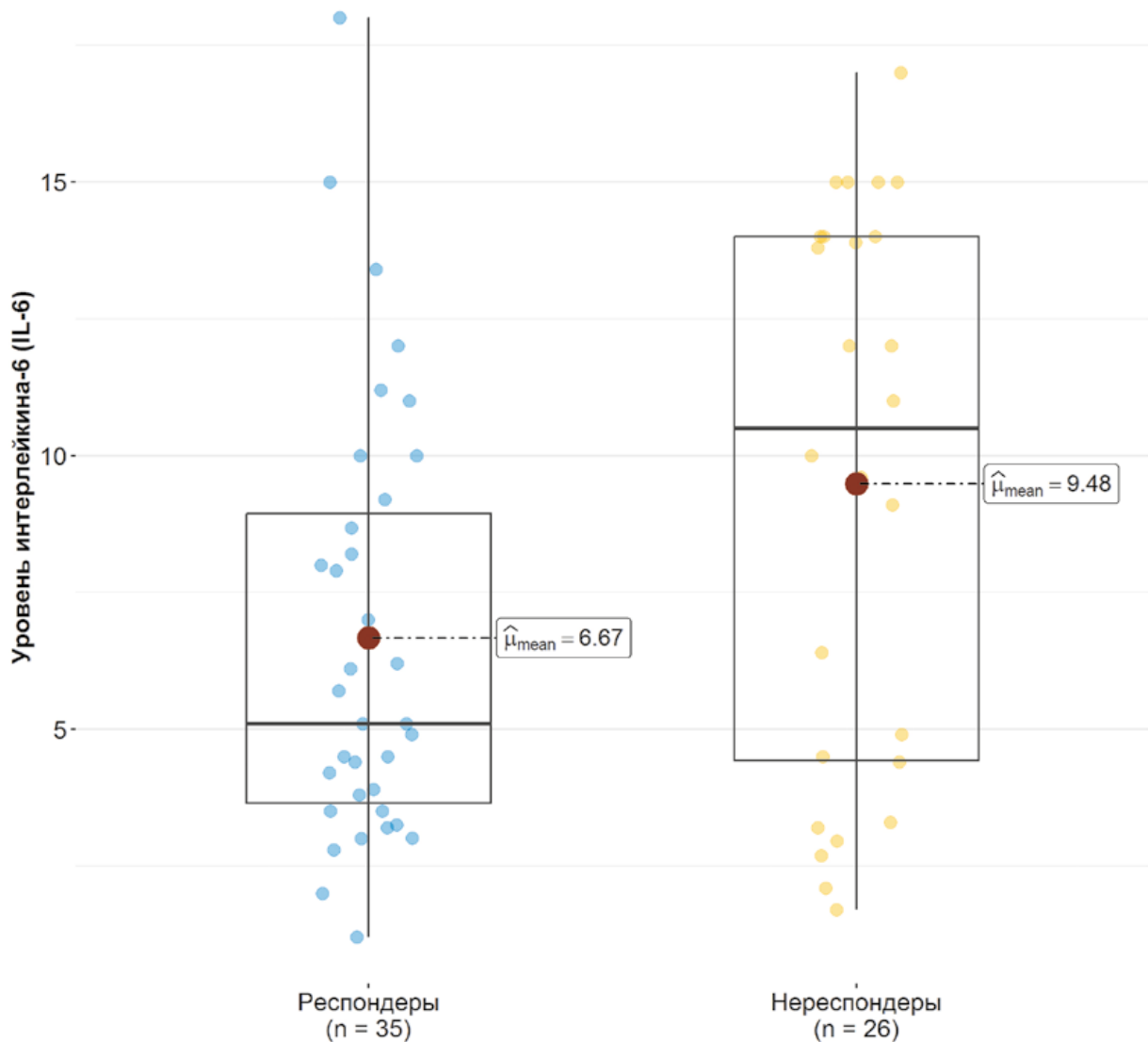


Рис. 5. Сравнение групп по уровню интерлейкина-6 (IL-6)

ционального страдания пораженного корешка не может являться параметром, влияющим на эффективность комбинированной терапии с ипидакрином (Нейромидин®).

При сравнении параметров центральной сенситизации, уровней тревоги и депрессии, нарушений сна статистически значимых различий выявлено не было. И несмотря на то, что все эти показатели претерпели положительные изменения по результатам терапии с использованием ипидакрина, исходные параметры не имеют значения для выбора дифференцированного лечения.

В то же время было выявлено значимое отличие между группой респондеров и нереспондеров в величине уровня интерлейкина-6, который отражает воспалительную реакцию организма пациентов (рис. 5).

Аналогичная тенденция отмечалась и в параметрах фактора некроза опухолей альфа (TNF-α), который так же отражает реакцию воспаления. Средний уровень TNF-α в группе респондеров ниже, чем в группе нереспондеров, но различия не достигают статистической значимости, что, вероятно, связано с ограниченной выборкой пациентов (рис. 6).

Вероятно, можно говорить о невоспалительном характере боли в спине, которая будет являться предиктором эффективности применения АХЭ препаратов в комплексной терапии радикулопатий.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало достоверно более высокую эффективность терапии болевой радикулопатии в группе с использованием Нейромидина®, по сравнению

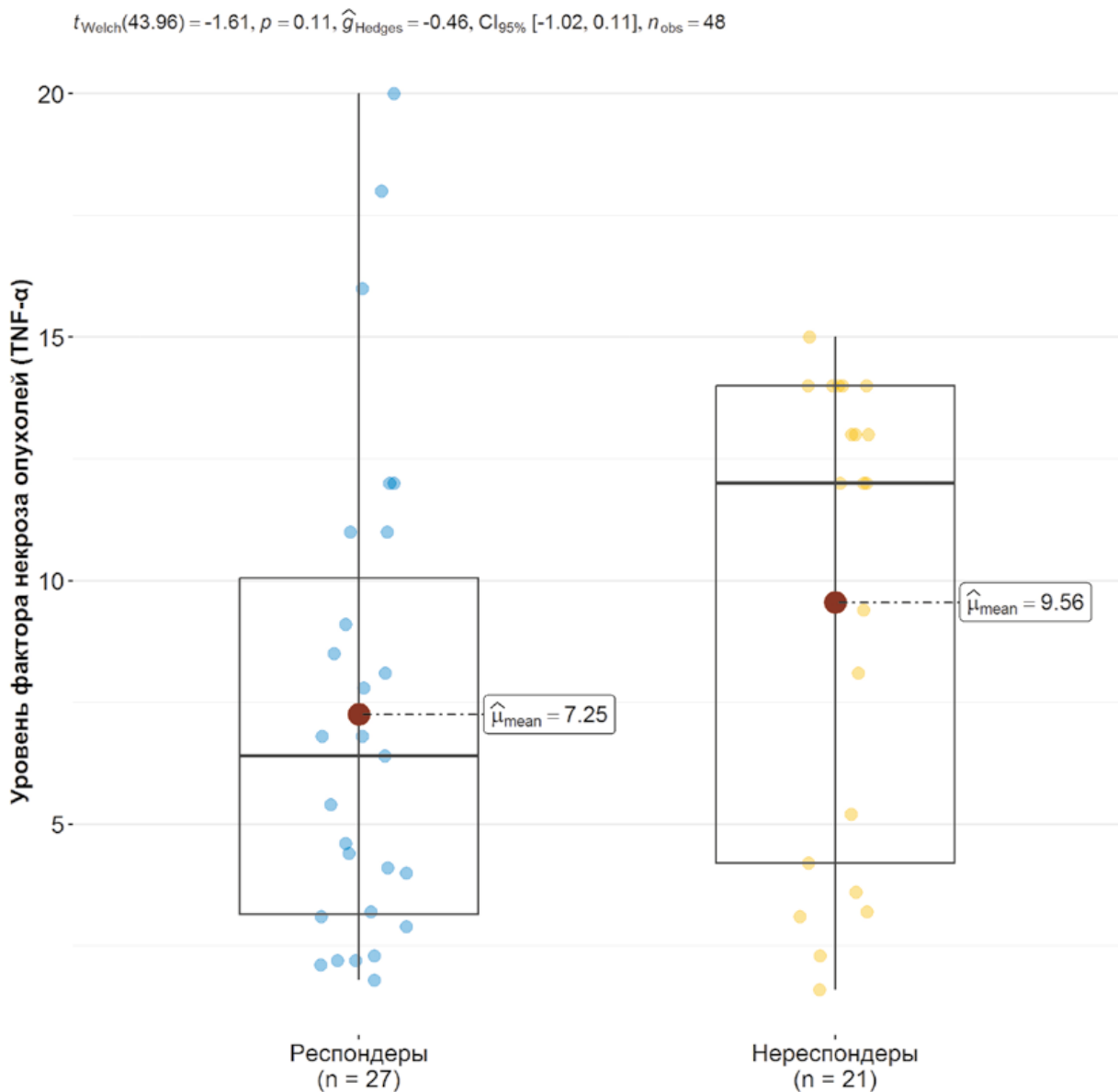


Рис. 6. Сравнение групп по уровню фактора некроза опухолей TNF-α

с группой, где Нейромидин® не использовался. Эти данные согласуются с результатами других работ, где применение Нейромидина® было эффективным при радикулопатии [19, 20]. На наш взгляд, более высокая эффективность терапии при добавлении Нейромидина® реализуется через его свойства влиять на процессы модуляции ноцицептивного сигнала на периферическом и центральном уровнях, нейрогенерации, синаптическую передачу, улучшение функций нейрональных мембран.

В нашей работе мы показали, что одним из предикторов более высокой эффективности комбинированной терапии с Нейромидином® является невоспалительный, вероятно, нейропатический характер боли (невысокие уровни интерлейкина-6 и фактор некроза опухоли у респондеров), что можно объяснить вышеизложенным механизмом действия препарата.

Была продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии с Нейромидином® у пациентов с невысокой активностью и частотой болевых эпизодов, а также, при менее тяжелых нарушениях жизнедеятельности, определяемых опросником Роланда-Морриса, то есть при умеренной тяжести болевого синдрома, что соответствует наиболее распространенной группе пациентов амбулаторного звена.

Нейромидин® является одинаково эффективным в случае как умеренных, так и более грубых функциональных изменений нервного корешка, что подтверждается отсутствием отличий по исходным параметрам ЭНМГ в группах респондеров и нереспондеров.

Таким образом, полученные в нашей работе данные демонстрируют целесообразность включения Нейромидина® в комплексную терапию болевой радикулопатии. Учет выявленных предикторов эффективности терапии позволит улучшить проведение механизм-обоснованной дифференцированной терапии пациентов с болевой радикулопатией.

Литература

- Institute for health metrics and evaluation, 2018 Available: <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>
- Hoy D, March L, Brooks P, et al.. The global burden of low back pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *AnnRheumDis* 2014;73:968–74. 10.1136/annrheumdis-2013-204428
- Schofield P. Assessment and management of pain in older adults with dementia: a review of current practice and future directions. *CurrOpin Support Palliat Care* 2008;2:128–32. 10.1097/SPC.0b013e3282ff406
- Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am* 2014;98:777–89. 10.1016/j.mcna.2014.03.005
- Casazza BA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *AmFamPhysician* 2012;85:343–50.
- Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001;344:363–70. 10.1056/NEJM200102013440508
- Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины : Клинические рекомендации / А. В. Амелин, Л. Р. Ахмадеева, Е. В. Ачкасов [и др.]. – Москва : Российское межрегиональное общество по изучению боли, 2021. – 47 с. – EDNMIUCA.
- da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al.. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:E613–24. 10.1503/cmaj.111271
- Курушина, О. В. Боль в спине: гендерные особенности / О. В. Курушина, А. Е. Барулин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 477–481. – EDNPINTZT.
- Gianola S, Castellini G, Andreano A, et al.. Effectiveness of treatments for acute and sub-acute mechanical non-specific low back pain: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *SystRev* 2019;8:196. 10.1186/s13643-019-1116-3
- Барулин, А. Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, А. Е. Пучков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 38–42. – DOI 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42. – EDN SXMTKR.
- Данилов, А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины / А. Б. Данилов // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. – № 4. – С. 11–18. – EDN TMWACT.
- van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al.. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur-Spine J* 2006;15 Suppl 2:S169–91. 10.1007/s00586-006-1071-2
- Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В. А. Парфенов, Н. Н. Яхно, О. С. Давыдов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 15–24. – DOI 10.14412/2074-2711-2020-4-15. – EDN EFWTQD.
- Данилов, А. Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль / А. Б. Данилов // Российский журнал боли. – 2010. – № 1 (26). – С. 3–7. – EDN UCSYZP.
- Gianola S, Barger S, Del Castillo G, Corbetta D, Turolla A, Andreano A, Moja L, Castellini G. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):41–50. doi: 10.1136/bjsports-2020-103596. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33849907; PMCID: PMC8685632.
- Malik KM, Nelson AM, Avram MJ, Robak SL, Benzon HT. Efficacy of pregabalin in the treatment of radicular pain: results of a controlled trial. *Anesth Pain Med*. 2015;5:e28110. <https://doi.org/10.5812/aapm.28110>
- Барулин, А. Е. Применение методики кинезиотерапии у пациентов неврологического профиля / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, Б. М. Калинин // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 13. – С. 834–837. – EDN WICZWZ.
- Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Паршин М.С., Нажмудинов Р.З. Оптимизация дифференциальной диагностики и терапии вертеброгенной шейной радикулопатии (исследование ШЕРПА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(9):37–46. [SamartcevnI, ZhivolupovSA, VorobyovaMN, ParshinMS, NazhmudinovRZ. The optimization of differential diagnosis and treatment of cervical radiculopathy (SHERPA study). *ZhurnalNeurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):37–46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009137>
- Камчатнов П.Р., Дзугаева Ф.К., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. ConsiliumMedicum). 2018; 1: 36–40. DOI: 10.26442/2414-357X_2018.1.36-40
- Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(9):9–17. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115917-22>
- Меркулов Ю.А., Магомедова А.М., Биглова А.Н., Гамбург А.М., Ташанова Б.А., Меркулова Д.М. Компрессия нервов и чувств: ипидакрин как свет в конце туннеля. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(2):31–37. [Merkulov YuA, Magomedova AM, Biglova AN, Gamburg AM, Tashanova BA, Merkulova DM. Compression of nerves and senses: ipidacrine as the light at the end of the tunnel. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):31–37. (In Russ.)]
- Меркулов Ю.А., Гамбург А.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Онсин А.А., Меркулова Д.М. Оптимизация диагностики и лечения дорсалгии в условиях реальной клинической практики: вторичная конечная точка многоцентрового наблюдательного исследования ДОРИСС. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):73–82. [Merkulov YuA, Gamburg AM, Lezina DS, Fedorova AN, Onsin AA, Merkulova DM. Optimizing the diagnosis and treatment of dorsalgia in real-world clinical practice: the secondary endpoint of the DORISS multicenter observational study. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):73–82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302173>
- Строков И.А., Захаров В.В., Головачева В.А., Бранд П.Я. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;103(6):91–98.
- Kirichok LM, Mislivets SA. Prospects for Using Amiridine as an Analgesic with a Wide Pharmacological Spectrum of Action. *Neurophysiology*. 2002;67(34):154–160. <https://doi.org/10.1023/A:1020722426457>