

# Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Хроническая неспецифическая боль в спине по-прежнему сохраняет лидирующие позиции среди неинфекционных заболеваний со стойким ухудшением качества жизни. Одна из частых причин, вызывающих хроническую неспецифическую боль в спине — спондилоартроз. Заболевание, сопровождающееся потерей высоты диска, деградацией внеклеточного матрикса, инфильтрацией нервов и кровеносных сосудов, инвазией воспалительных клеток и апоптозом хондроцитов [1, 2].

На сегодняшний день глубоко изучены молекулярные механизмы дегенерации позвоночных дисков, которые были систематизированы и опубликованы в 2024 г. коллективом китайских исследователей Xia Q. и соавт. в работе «Прогресс в изучении молекулярных механизмов дегенерации позвоночных дисков» (рис. 1) [3].

Авторы подчеркнули, что важную роль для выживания клеток (хондроцитов) выполняет состав внеклеточного матрикса межпозвоночных дисков (МПД), обеспечивающий необходимую микросреду. Основные компоненты внеклеточного матрикса МПД — это протеогликан, коллаген, волокна эластина, вода и неколлагеновые белки. Авторы работы делают акцент на нарушение регуляции метаболизма внеклеточного матрикса, являющегося ключевым фактором патогенеза спондилоартроза. Сверхэкспрессия

матриксных металлопротеиназ (ММП) и дисбаланс уровней протеогликанов — основные факторы нарушения гомеостаза внеклеточного матрикса и нарушения микросреды в межпозвоночных дисках [3].

Ключевую роль в регуляции клеточных функций играет сигнальный путь MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), который опосредует воспалительную реакцию при спондилоартрозе. Путь MAPK активируется путем связывания факторов роста, провоспалительных цитокинов и других стимулирующих молекул с рецепторами мембраны клеток, которые, в свою очередь, передают сигналы нижестоящим эффекторам в ядре, влияя на такие процессы как воспаление, клеточная дифференциация, пролиферация и апоптоз. MAPK активирует путь универсального фактора транскрипции NF-κB, еще больше усугубляя воспаление и процессы дегенерации [4–6].

## **Перспективы включения в комплексную фармакотерапию спондилоартроза препаратов группы SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis)**

В свете последних данных о молекулярных механизмах формирования спондилоартроза, включение в комплексную терапию препаратов группы SYSADOA является патогенетически обоснованным.

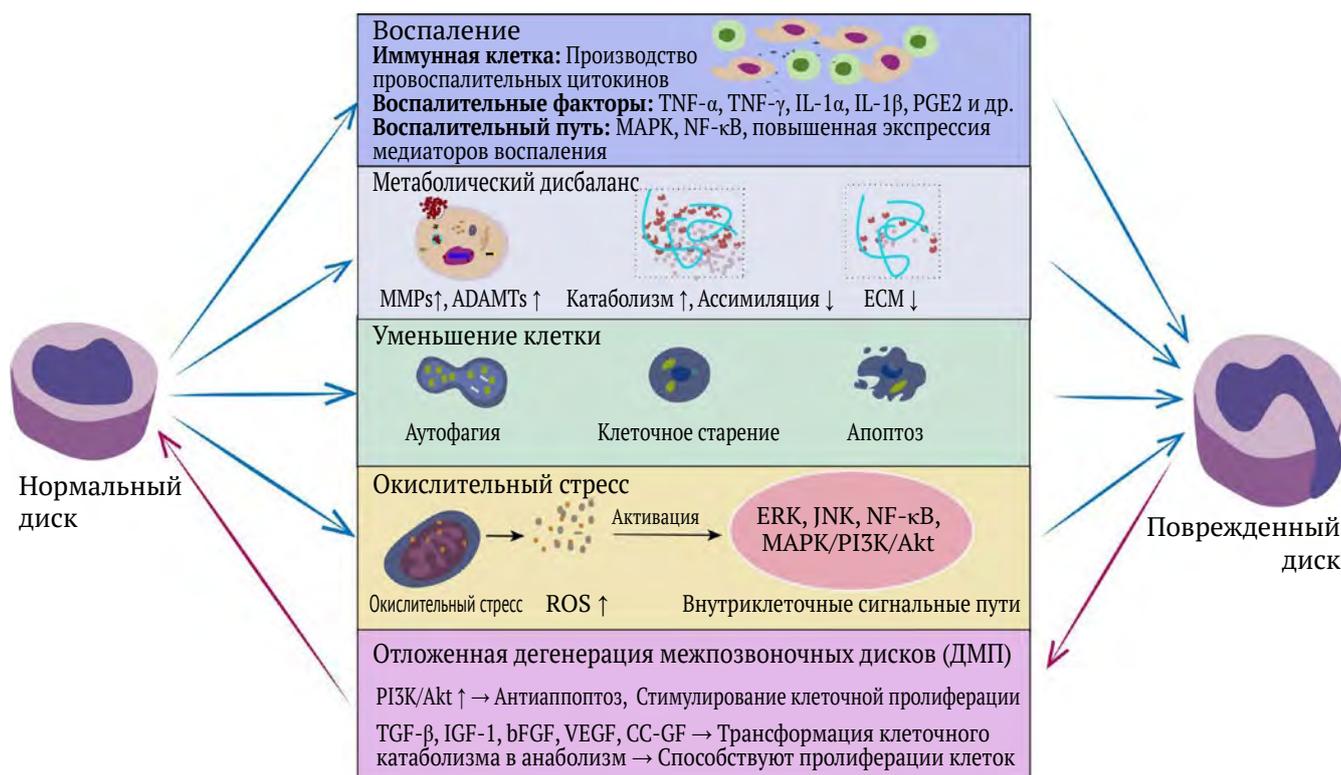


Рис. 1. Механизм дегенерации межпозвоночного диска [3]

Структурно-модифицирующее действие препаратов группы SYSADOA реализуется за счет [7]:

- инактивации провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к торможению воспалительных процессов;
- ингибирования семейства металлопротеиназ MMP1, MMP3, MMP16, MMP24, разрушающих внеклеточный матрикс;
- стимулирования процессов восстановления в ткани суставного хряща и интерстициальной ткани.

Среди представителей данной группы препаратов отличительными характеристиками обладает биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (препарат Амбене® Био). Амбене® Био является комплексным препаратом, обладающим биорегуляторной активностью за счет наличия в составе низкомолекулярных хондропептидов, а также включения необходимых аминокислот, важных для синтеза внеклеточного матрикса и поддержания основы волокнистого хряща МПД (в том числе глицина и пролина) [14]. Наличие минералов и органических ионов в составе Амбене® Био обеспечивает поддержание биохимических процессов, происходящих в тканях диска [14]. Выверенный состав Амбене® Био, высокая степень очистки и антигиалуронидазная активность обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях хряща [9, 10].

Важно отметить, что у данного лекарственного средства отсутствует влияние на течение возможной сопутствующей патологии, а также негативное

взаимодействие с другими лекарственными средствами. Эти два фактора имеют решающее значение при применении у коморбидных пациентов и в случаях полипрагмазии.

На фоне применения препарата Амбене® Био уменьшается боль и воспаление, замедляется процесс дегенерации межпозвоночного диска, восстанавливается цитоархитектоника суставного хряща [11].

Клиническая эффективность препарата Амбене® Био в комплексной терапии неспецифической боли в спине и при различных патологических состояниях, которые сопровождаются процессом дегенерации позвоночных дисков, подтверждена результатами отечественных исследований [12–13].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2023–24 гг. на базе 15 исследовательских центров в различных городах России было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование эффективности терапии хондропротектора Амбене® Био у пациентов с хронической неспецифической болью в спине. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет, из них 22 мужчины (37 %, средний возраст  $46,5 \pm 9,7$  лет) и 38 женщин (63 %, средний возраст  $46,9 \pm 8,4$  лет). Различия по возрасту между мужчинами и женщинами были статистически не значимы. Пациенты предъявляли жалобы на хронический болевой синдром в нижней части спины, диагностированный не менее

6 месяцев назад с диапазоном болевого синдрома 40–70 мм по ВАШ в состоянии покоя и отсутствием нейропатического компонента по данным опросника DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions).

Участникам назначалась стандартная медикаментозная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), витамины группы В, центральные миорелаксанты, а также реабилитационные мероприятия — лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, механотерапия и диетотерапия) в сочетании с Амбене® Био, который применялся по схеме в соответствии с действующей инструкцией — по 2 мл однократно внутримышечно через день — 10 инъекций (длительность курса 20 дней). Все участники подписали информированное согласие.

Критерии не включения: пациенты с наличием противопоказаний, согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата Амбене® Био, а также больные после оперативного вмешательства по поводу грыжи диска в анамнезе; с признаками стеноза центрального клапана по результатам МРТ; радикулопатией любого генеза, тревожно-депрессивными расстройствами, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, печеночной, почечной, сердечной недостаточностью и нарушениями ритма.

Препараты, запрещенные к применению, в группе участников исследования: антихолинэстеразные препараты, системные глюкокортикостероиды, м-холиномиметики, бета-блокаторы, нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики, габапентиноиды, местные инъекционные формы в виде блокад.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы являлась оценка эффективности препарата Амбене® Био в отношении снижения болевого синдрома на протяжении курса приема (в т. ч. на снижение доз сопутствующей обезболивающей терапии), его влияние на функциональную активность пациента, а также опосредованного воздействия на такие показатели качества жизни, как уровень тревожности и сон. Кроме того, отдельной важной целью данной наблюдательной программы ставилась оценка длительности сохранения эффекта — наблюдение пациентов велось на протяжении полугода.

В качестве *первичной конечной точки* использовали средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии по сравнению с исходными данными, полученными во время первого визита.

*Вторичные конечные точки* — это средние значения в баллах по сравнению с исходными данными следующих показателей:

- качество жизни по шкале SF36 (The Short Form-36) через 6 месяцев после окончания курса лечения Амбене® Био;
- нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Мориса через 3 недели терапии;
- уровень физической активности по шкале IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) через 3 недели терапии;
- уровень тревоги по опроснику GAD-7 (General Anxiety Disorder-7) через 3 недели терапии;
- уровень депрессии по опроснику PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) через 3 недели терапии;
- нарушения сна по шкале тяжести инсомнии через 3 недели терапии;
- количество пациентов с новыми эпизодами боли интенсивностью более 40 мм (по 100 мм шкале), требующие приема НПВП в течение 3 и 6 месяцев после окончания курса терапии Амбене® Био.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *Первичная конечная точка*

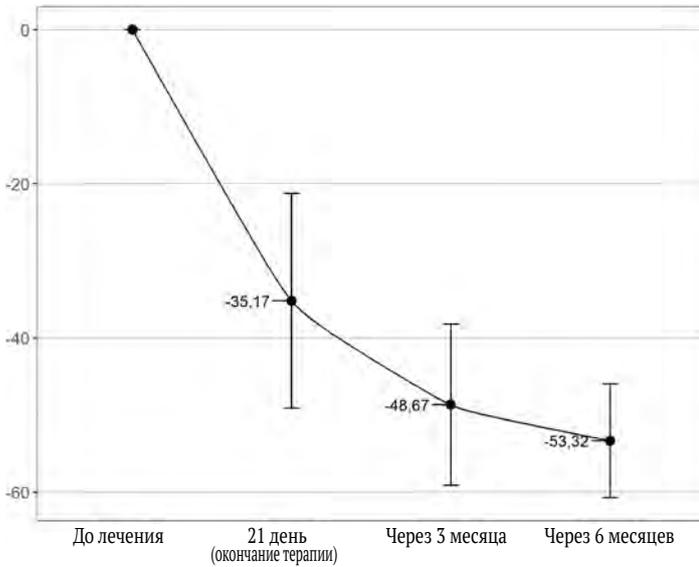
**93 % пациентов отметили выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата Амбене® Био ( $p < 0,0001$ ).**

Все пациенты ( $n = 60$ ) на момент включения в исследование имели умеренно выраженный болевой синдром, среднее значение которого по ВАШ составляло  $56 \pm 6,04$  мм. После окончания курса терапии Амбене® Био 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ  $20,83 \pm 13,81$ ) из них у 5 % пациентов боль купировалась полностью ( $p < 0,0001$ ). Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а снижение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии (рис. 2).

Изменения показателей по шкале ВАШ в динамике между визитами приведены в таблице 1, а распределение пациентов по тяжести боли по шкале ВАШ — на рисунке 3.

### *Вторичные конечные точки*

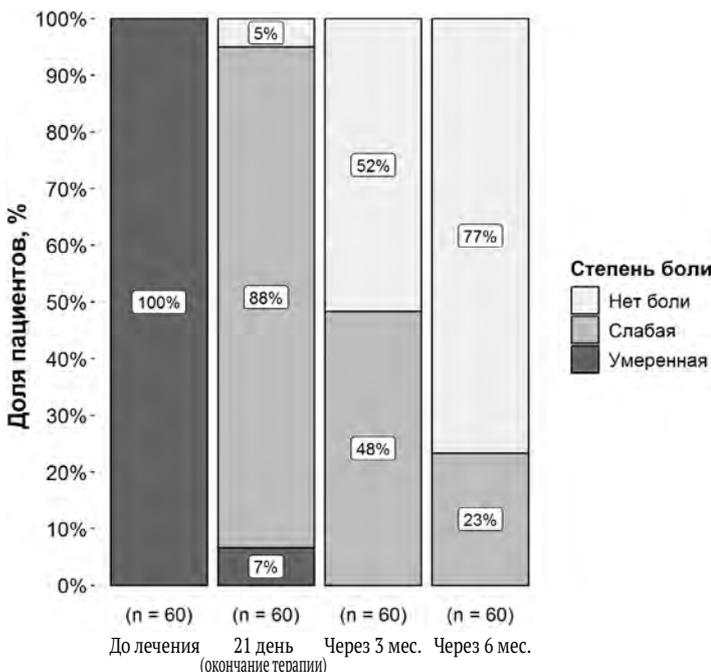
**100 % пациентов отметили улучшение качества жизни по шкале SF36 (The Short Form-36), которая сохранялась даже через 6 месяцев после окончания курса лечения препаратом Амбене® Био.**



**Рис. 2.** Динамика изменения показателя ВАШ по сравнению с первым визитом в абсолютных единицах (средний балл изменений ± SD)\*

\* SD — стандартное отклонение

Включение в комплексную терапию препарата Амбене® Био показало статистически значимое улучшение качества жизни у пациентов по шкале SF36 уже сразу после окончания терапии (до лечения SF36  $56,8 \pm 24,25$ , сразу после окончания курса Амбене® Био  $72,13 \pm 15,31$ ,  $p < 0,0001$ ). Через 6 месяцев после окончания курса лечения препаратом Амбене® Био улучшение было зафиксировано у 100 % пациентов по сравнению с началом лечения. В среднем рост оценки составил 20,63 балла или 58 % (рис. 4).



**Рис. 3.** Диаграмма распределения пациентов по группированным значениям ВАШ

### Оценка нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Морриса через 3 недели терапии препаратом Амбене® Био

Немаловажное значение для пациента имеет возвращение к нормальной жизнедеятельности. Оценка данного показателя проводилась по опроснику Рональда-Морриса. 55 % пациентов, участвовавших в исследовании, отмечали значительные нарушения жизнедеятельности (более 7 баллов). На фоне лечения отмечено клинически и статистически значимое улучшение данного показателя у 70 % пациентов через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными ( $p < 0,0001$ ). Средний балл по шкале Рональда-Морриса составил 3,55 (39 % от исходного значения) (рис. 5). Через 3 и 6 месяцев нарушения жизнедеятельности в анализируемой выборке пациентов отсутствовали.

**74 % пациентов отметили улучшение уровня физической активности по шкале IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) через 3 недели терапии препаратом Амбене® Био.**

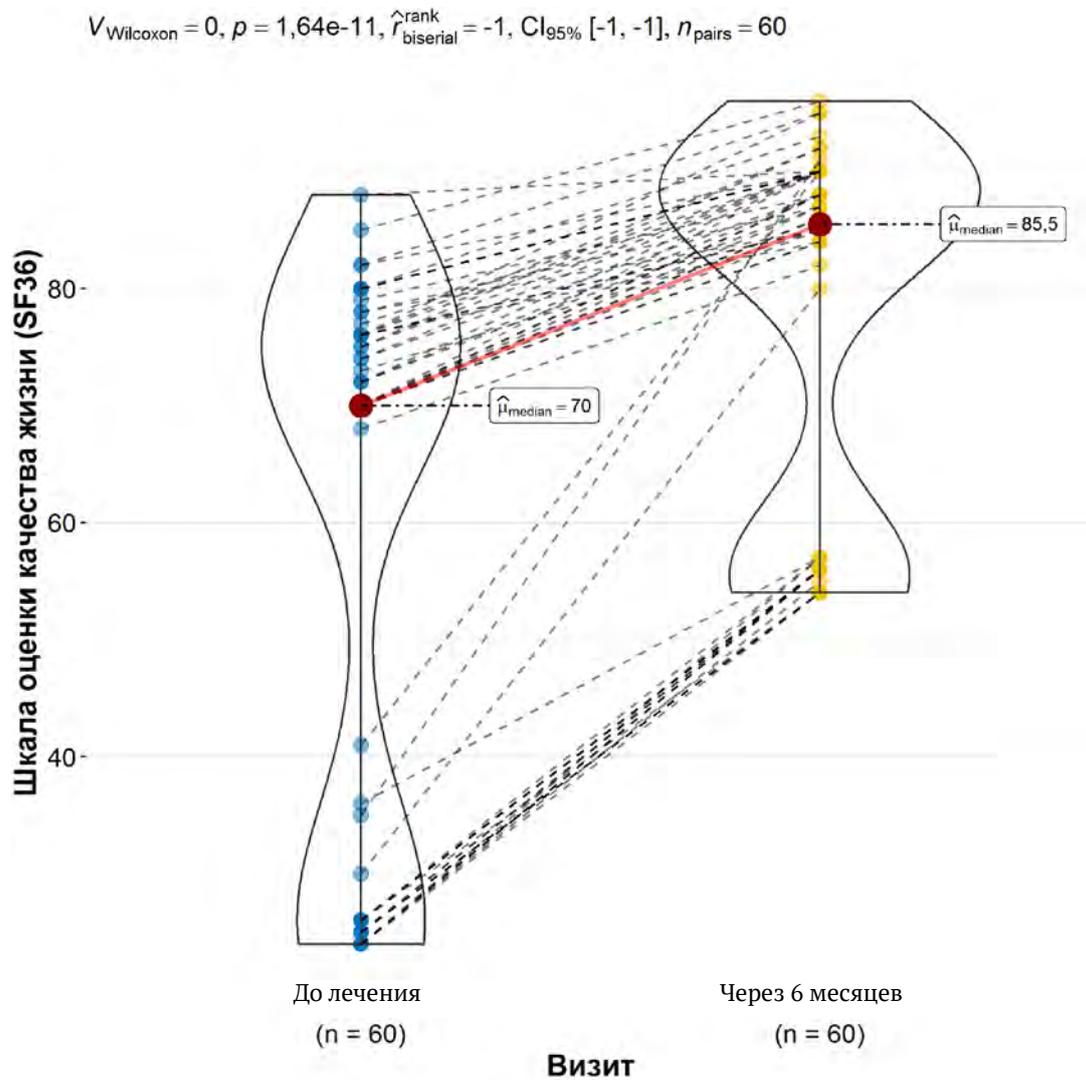
В этой же связи стоит отметить, что зафиксировано клинически и статистически значимое повышение уровня физической активности по шкале IPAQ через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными ( $p < 0,0001$ ) (рис. 6). 74 % пациентов, имевших гиподинамию в начале лечения, отметили улучшение уровня своей активности в 1,38 раза от исходного значения. А к 3-му и 6-му месяцу у 100 % пациентов признаки гиподинамии по шкале IPAQ отсутствовали.

Хроническая неспецифическая боль в спине зачастую приводит к появлению тревожности и депрессии у таких пациентов. Нами была предпринята попытка оценки влияния патогенетической терапии на уровень тревоги и депрессии. В нашем исследовании 98 % пациентов имели минимальный уровень тревоги (по опроснику GAD-7 — General Anxiety Disorder-7) и депрессии (по шкале PHQ-9) и только лишь у 1 пациента (2 %) уровень тревоги и депрессии был умеренным. Было отмечено, что имело место быть улучшение у пациента с умеренным уровнем депрессии к концу терапии, но без статистической значимости. К 3-му месяцу терапии уровень тревоги и депрессии был минимальный или отсутствовал. Что может свидетельствовать об опосредованном влиянии на данные показатели.

**Таблица 1. Динамика изменения показателя ВАШ между визитами**

Визиты*	Среднее изменение в баллах шкалы ВАШ (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов, (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
1–2 (Первичная конечная точка)	–35,17 (13,92)	–63 %	56 (93 %)	4 (7 %)	—
2–3	–13,5 (7,82)	–76 %	32 (53 %)	28 (47 %)	—
1–3	–48,67 (10,46)	–87 %	60 (100 %)	—	—
3–4	–4,65 (5,61)	–3 5 %	15 (25 %)	45 (75 %)	—
2–4	–18,15 (10,71)	–93 %	47 (78 %)	13 (22 %)	—
1–4	–53,32 (7,4)	–95 %	60 (100 %)	—	—

Визиты\*: 1 — до лечения, 2 — через 21 день (окончание терапии Амбене® Био), 3 — через 3 месяца, 4 — через 6 месяцев.



**Рис. 4.** Изменения значения показателя качества жизни SF36 через 6 месяцев после окончания курса лечения Амбене® Био по сравнению с исходными данными (Визит 1)\*

\* Приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и p-value (значение вероятности).

**93 % пациентов, имевших нарушение сна, к концу терапии препаратом Амбене® Био отметили улучшение данного показателя.**

Часто встречаемой жалобой со стороны пациентов с дорсопатиями является нарушение сна. Нами была проведена оценка нарушения сна по шкале инсомнии. Данные жалобы предъявляли 23 % пациентов ( $n = 14$ ), которые имели легкую степень инсомнии, что соответствовало по шкале тяжести  $5,5 \pm 3$  балла. После проведения лечения была отмечена выраженная положительная динамика — 93 % пациентов, имевших нарушение сна, к концу терапии отметили улучшение данного показателя ( $p < 0,001$ ) (рис. 7).

А средний балл по шкале тяжести инсомнии составил  $2,82 \pm 1,89$  балла (51 % от исходного значения). Через 3 и 6 месяцев наблюдения 100 % пациентов достигли нормального уровня сна.

**Амбене® Био продемонстрировал стойкий терапевтический эффект в устранении болевого синдрома.**

Результаты исследования также показали стойкий терапевтический эффект препарата Амбене® Био в отношении болевого синдрома. Нами не было зафиксировано новых эпизодов боли (интенсивность по ВАШ не менее 40 мм) через 3 и 6 месяцев наблюдения.

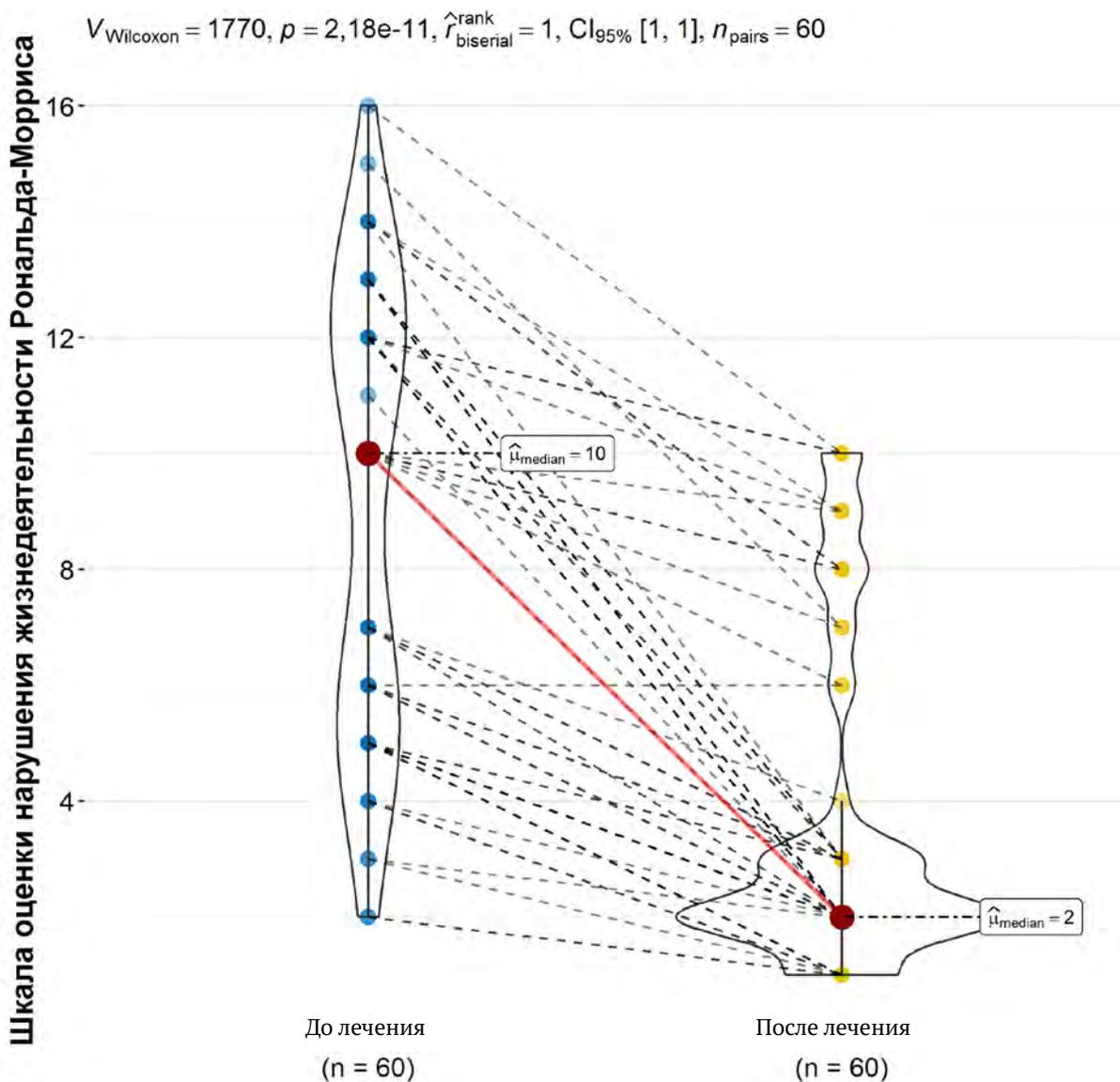


Рис. 5. Изменения оценки нарушения жизнедеятельности по опроснику Рональда-Морриса через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными\*

\* Приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и p-value (значение вероятности).

**Оценка безопасности препарата Амбене® Био**

В ходе исследования не было выявлено нежелательных явлений, связанных с применением препарата Амбене® Био, что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

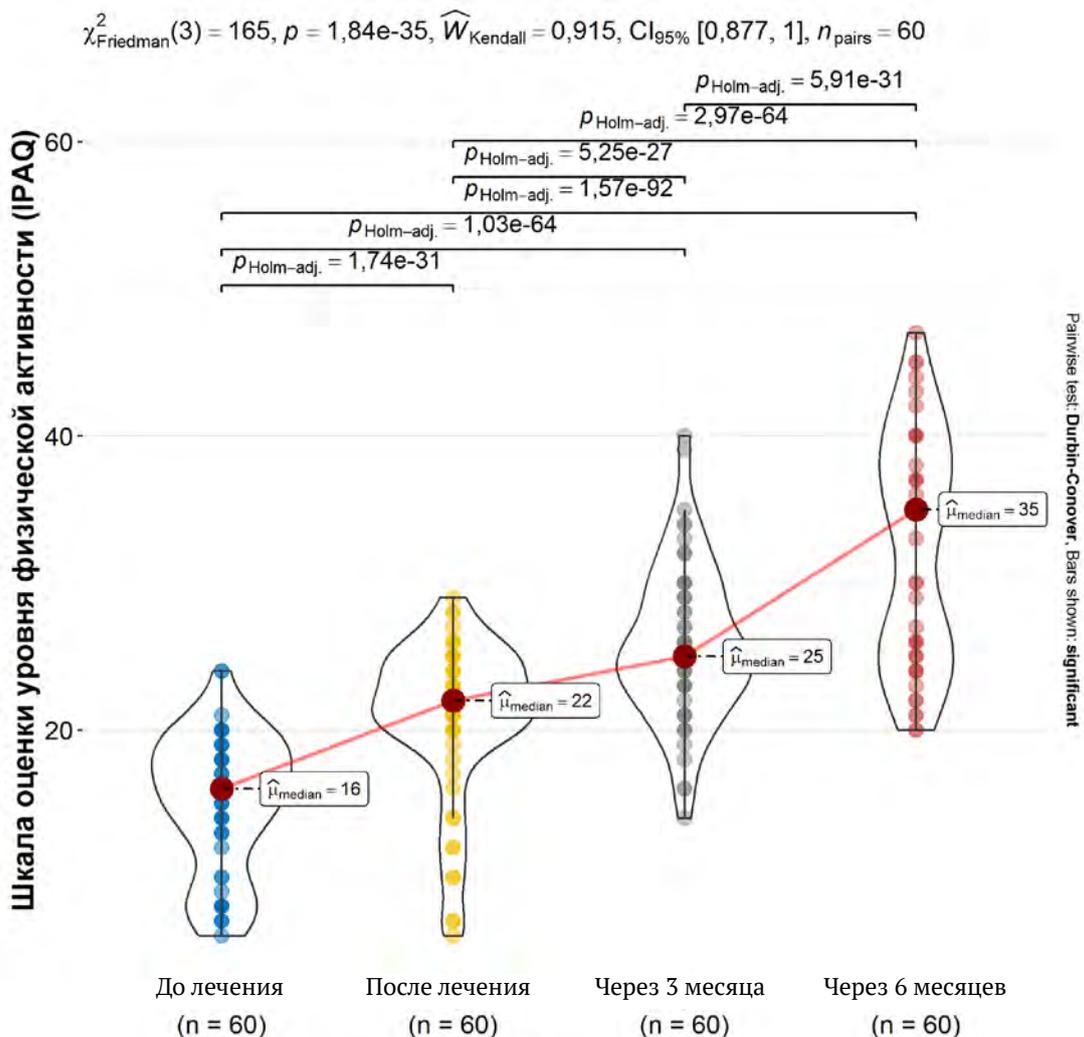
Комплексная терапия пациентов с дорсопатиями должна учитывать максимальное таргетное воздействие на все компоненты патогенеза, в том числе оказывать влияние и на молекулярные механизмы дегенерации межпозвоночного диска. Наше исследование продемонстрировало важность включения комплексного препарата Амбене® Био в достижение эффективной терапии таких пациентов. Пациенты, получавшие комплексную терапию, смогли достичь целевых показателей по выраженному снижению болевого син-

дрома, улучшению качества жизни и физической активности уже через 3 недели терапии, с сохранением терапевтического эффекта через 6 месяцев.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании результатов открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности терапии Амбене® Био у пациентов с хронической неспецифической болью в спине можно сделать следующие выводы:

- 93 % пациента отметили выраженное снижение интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата Амбене® Био ( $p < 0,0001$ );
- на фоне терапии препаратом Амбене® Био наблюдается достоверное улучшение качества жизни и сна, повышение уровня физической активности, восстановление параметров жизнедеятельности,



**Рис. 6.** Изменения оценки уровня физической активности по шкале IPAQ по визитам\*

\* Приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value (значение вероятности) парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони.

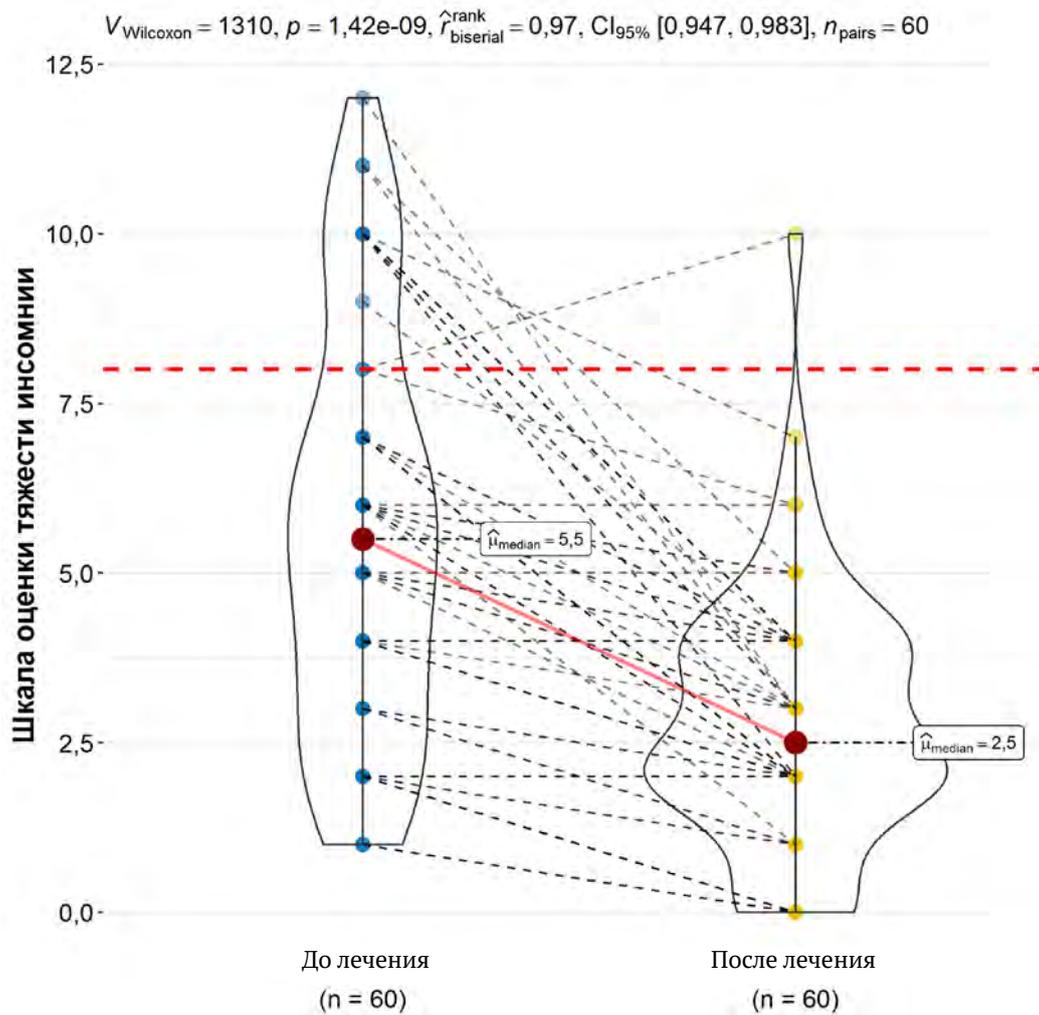


Рис. 7. Изменения оценки тяжести инсомнии через 3 недели после начала приема препарата Амбене® Био по сравнению с исходными данными

\* Приведены значения парного непараметрического теста Уилкоксона и p-value (значение вероятности).

нормализация эмоционального фона за счет снижения уровня тревоги и депрессии;

- в течение 6 месяцев наблюдения после терапии с включением препарата Амбене® Био не зафиксировано новых эпизодов боли интенсивностью более 40 мм, требующих приема НПВП;

- Амбене® Био продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у пациентов в комплексном лечении с хронической неспецифической болью в спине.

#### Литература

- Li W, Gong Y, Liu J, Guo Y, Tang H, Qin S, Zhao Y, Wang S, Xu Z, Chen B. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2021 May 27;14:1483–1494
- Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health.* 2023 Jul 6;11:1156749
- Xia Q, Zhao Y, Dong H, Mao Q, Zhu L, Xia J, Weng Z, Liao W, Hu Z, Yi J, Feng S, Jiang Y, Xin Z. Progress in the study of molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother.* 2024 May;174:116593
- K. Sun, J. Zhu, C. Yan, F. Li, F. Kong, J. Sun, X. Sun, J. Shi, Y. Wang CGRP Regulates Nucleus Pulposus Cell Apoptosis and Inflammation via the MAPK/NF-κB Signaling Pathways during Intervertebral Disc Degeneration *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021 (2021), p. 2958584
- H. J. Zhang, H. Y. Liao, D. Y. Bai, Z. Q. Wang, X. W. Xie MAPK /ERK signaling pathway: a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration *Biomed. Pharmacother.*, 143 (2021), Article 112170
- D. K. Morrison MAP kinase pathways Cold Spring Harb. *Perspect. Biol.*, 4
- Patrick du Souich. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *PharmacolTher.* 2014 Jun;142 (3):362–74
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. РНМОТ, 2023
- Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене Био
- Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы»
- Денисов Л. Н. с соавт. «Остеoarтрит — аспекты фармакотерапии», *Современная ревматология* № 2, 2018
- Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum.* 2023;25 (11).
- Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоarтритом различной локализации. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6 (3):126–132.
- Заболевания межпозвоночных дисков / Юрген Кремер; пер. с англ.; под общ. ред. проф. В. А. Широкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с. :ил.