

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГУ ИНПН АМН Украины
доктор Мед. наук, профессор



П.В.Волошин

Отчет о клиническом исследовании «Изучение эффективности препаратов серии «Карипаин» у больных вертеброневрологического профиля»

Серия лекарственных препаратов «Карипаин» представлена тремя препаратами:

- Карипаин, лиофилизированный порошок, 1 гр., флакон 10 мл, № 10
- Карипаин плюс, лиофилизированный порошок, 1 гр., флакон 10 мл
- Карипаин, крем, туба 50 гр.

Основным действующим веществом препаратов серии «Карипаин» является папаин - протеолитический фермент монотиоловая цистеиновая эндопротеаза, получаемый из млечного сока плодов папайи (дынного дерева), избирательно влияющий на ткани суставов и межпозвонковых дисков, способствующий лизису некротических и дегенеративно измененных структур, репаративным изменениям в тканях опорно-двигательного аппарата.

Сущность и механизмы лечебного воздействия папаина неразрывно связаны с патогенезом и саногенезом дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике и, в первую очередь, в межпозвонковом диске.

Межпозвонковый диск, находящийся между телами двух позвонков, выполняет важные биомеханические функции, в первую очередь двигательную и амортизирующую. Структура межпозвонкового диска представлена расположенным снаружи фиброзным кольцом, состоящим из параллельно расположенных волокон коллагена и внутренним пульпозным ядром - протеингликанполисахаридным комплексом, обладающим значительной гидрофильностью. С прилегающими телами позвонков межпозвонковый диск соединен гиалиновыми пластинками, которые играют решающую роль в питании и осуществлении обменных процессов в диске. Биохимическим субстратом диска являются в основном сульфатированные гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота, гексозамины.

В процессе формирования дистрофической деструкции, вследствие различных причин и, в первую очередь, чрезмерно высоких механических нагрузок, нарушается нормальная структура гиалиновых пластинок, обеспечивающих доставку питательных веществ в межпозвонковый диск, возникает несвойственная для позвоночного двигательного сегмента (ПДС) патологическая подвижность в горизонтальной плоскости, ведущая к отслойке гиалинового хряща и затруднению диффузии питательных веществ из тела позвонка в диск и обратно. Это в свою очередь приводит к нарушению равновесия процессов синтеза - деполимеризации протеингликанполисахаридных комплексов, уменьшению содержания полисахаридов и увеличению количества коллагеновых фибрилл, активации протеолитических ферментов, изменению гидростатических свойств диска с развитием его гипергидратации, а в дальнейшем - дегидратации. При благоприятных биомеханических условиях гипергидратация диска уменьшается, патологические элементы в очаге деструкции поглощаются макрофагами, очаг замещается васкуляризированной грануляционной тканью, трофика диска улучшается, происходит активная фибротизация. Амортизационная функция диска сохранена, хотя и снижена. При неблагоприятных условиях деструкция нарастает, структурно-функциональные компоненты диска разрушаются, патологический процесс прогрессирует.

Закономерным результатом биохимических изменений в пульпозном ядре является изменение его микро- и макроструктуры - пульпозное ядро теряет тургор, распадается на отдельные фрагменты, а фиброзное кольцо теряет эластичность и истончается, в его внутренних и наружных слоях появляются очаги деструкции с образованием трещин и радиальных разрывов. Через образовавшиеся разрывы внутренние фрагменты диска перемещаются кнаружи за пределы фиброзного кольца. Следствием описанного выше процесса является образование: протрузий, характеризующихся выпячиванием, растяжением заднего полюса диска при сохранении целостности наружных слоев фиброзного кольца; грыж, характеризующихся значительным локальным выпячиванием диска и частичным или полным разрывом фиброзного кольца с выходом через него фрагментов диска; грыж Шморля, харак-

теризующихся разрывом гиалиновой пластинки с выходом через него дисковых фрагментов в тело прилежащего позвонка.

Разрывы диска являются пусковым фактором аутоиммунного воспаления, так как деструктивно измененные дисковые структуры, прежде всего пульпозное ядро, являются антигенами для тканей позвоночного канала. Аутоиммунный воспалительный процесс приводит к отеку и рубцово-спаечным изменениям в мягких тканях позвоночного канала, во многих случаях определяя тяжесть клинических проявлений.

В связи с тем, что ПДС функционирует как единое целое, вслед за первичным деструктивным поражением межпозвонкового диска в патологический процесс вовлекаются другие компоненты позвоночного сегмента с развитием спондилоартроза, гипертрофии связочных элементов и суставных капсул, дегенеративного стеноза позвоночного канала, сегментарной нестабильности, мышечных атрофий, сосудистых расстройств.

Клинические проявления приведенного выше дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночнике крайне вариабельны - от практически отсутствия симптомов на ранних стадиях процесса и в период компенсации до выраженных стойких болевых проявлений и двигательных нарушений в структуре рефлекторных, корешковых и корешково-сосудистых синдромов.

Применяемые на настоящий момент методы консервативной терапии, включающие медикаментозные препараты и методики немедикаментозного лечения, в большинстве случаев направлены на устранение клинических проявлений дегенеративно-дистрофического процесса, но не достаточно влияют на его патогенез и сформировавшиеся структурные изменения (грыжу, стеноз, артроз). Хирургические вмешательства во многих случаях дают быстрый клинический эффект, но травматичны и чреваты осложнениями. При анализе результатов хирургического лечения, большинство авторов дают сдержанную оценку отдаленных результатов: в зависимости от вида операции от 7 до 45% пациентов имеют неудовлетворительные результаты лечения и остаются стойко нетрудоспособными.

Поиск новых методов лечения дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника ведется давно. Одним из методов лечения является применение полиферментных препаратов. Использование полиферментных препаратов (папаин, лекозим) для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника начато в 70-х годах прошлого века. Были разработаны и применялись различные методики введения препарата в область пораженного межпозвонкового диска - иглопункционный внутрисквозный, внутримышечный или подкожный с последующей гальванизацией или обработкой ультразвуком, чрезкожный электрофоретический.

Папаин, проникая в ткани, и создавая депо в области пораженных межпозвонковых дисков, вызывает повышение синтеза коллагеновых белков, что приводит к умеренному рубцеванию рыхло-волоконистой части диска, способствует биосинтезу хондроитинсульфатов и восстанавливает тургор диска. Диск увеличивается в объеме за счет гидратации соединительной ткани, становится более эластичным при сохранении его механической прочности. Воздействуя на грыжевое выпячивание, папаин вызывает его лизис с уменьшением размера выпячивания и снижением давления его на нервный корешок. Физиотерапевтический метод введения препаратов папаина имеет определенные преимущества перед инъекционным методом: высокоэффективен, не имеет типичных для инъекционного метода осложнений (токсико-аллергических из-за большой дозы препарата, вводимого одномоментно и накопления продуктов лизиса ядра диска), безболезнен, неинвазивен, не требует высококвалифицированного персонала и сложного оборудования, а так же госпитализации больного (основная часть больных получает лечение амбулаторно).

В связи с разработкой новых современных препаратов папаина, нами проведено изучение препаратов «Карипаин плюс» и «Карипаин» крем, произведенных ООО НПК «АС-КОМ» (Москва, Россия) и представленных на Украине эксклюзивным дистрибьютором СП «Хмесил Лтд».

В состав «Карипаин Плюс» входят ферменты – папаин, лизоцим, бромелайн, коллагеназа, протеиназа и группа вспомогательных веществ. Принципиальным отличием «Карипаин Плюс» от препаратов предыдущего поколения является наличие в его составе в определенной концентрации двух ферментов – коллагеназа и бромелайн.

Бромелайн – группа сульфогидрильных протеолитических ферментов, полученных из *Ananas comosus* (ананаса). Главный компонент бромелайна – сульфогидрильная протеолитическая фракция. Бромелайн также содержит пероксидазу, кислотную фосфатазу, несколько разновидностей ингибиторов протеазы, и органически связанный кальций. Бромелайн обладает ярко выраженными противо-

отечными, противовоспалительными и антибактериальными свойствами, предупреждает атеросклероз, ускоряет заживление ран, а также благоприятно влияет на хрящевые ткани.

Коллагеназа – фермент, получаемый из панкреаса камчатского краба. Коллагеназа избирательно действует на основные компоненты соединительной ткани. Жизнеспособные мышцы, грануляционная ткань и эпителий не поражаются ферментом. Коллагеназа применяется для лечения келоидных рубцов, контрактур, шрамов. Вводится с положительного полюса методом электрофореза.

Имеющиеся на сегодняшний день статистические данные позволяют утверждать, что «Карипаин Плюс» – новое высокоэффективное ферментное средство для лечения остеохондроза и межпозвонковых грыж, суставных контрактур, келоидных рубцов различного происхождения, спаечных процессов, артрозо-артритов крупных суставов.

В состав «Карипаин» крем входят папаин, глюкозамина гидрохлорид, гиалуроновая кислота, группа вспомогательных веществ.

Глюкозамин – аминмоносахарид, получаемый из панциря ракообразных. Глюкозамин является важнейшим метаболитом суставного хряща, способен оказывать хондропротекторное и регенерирующее действие.

Гиалуроновая кислота – полисахарид, важнейший компонент суставной жидкости. Подавляет дегенерацию суставного хряща, нормализует свойства суставной жидкости, снижает восприятие боли.

Имея такой состав, «Карипаин» крем может быть с успехом применен не только при дископатиях, но и при дегенеративно-дистрофических изменениях в суставном аппарате.

Цель исследования – изучение терапевтических возможностей, эффективности и безопасности препаратов серии «Карипаин» для последующего введения в лечебно-реабилитационные схемы у больных вертеброневрологического профиля.

Материалы и методы исследования.

Исследование проведено в группе больных (22 пациента) с верифицированными дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике. Из пациентов вошедших в исследование, 15 (68,18 %) были женского пола, 7 (31,82 %) – мужского. Средний возраст больных в группе составил 44,3 года.

Критерии отбора пациентов в группу исследования:

- наличие дископатий (протрузии, грыжи) по данным МРТ-исследования;
- наличие иных выраженных дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике (деформативные изменения, спондилоартроз, спондилёз, дегенеративный стеноз позвоночного канала, рубцово-спаечные изменения) по данным МРТ и рентгенологического исследований;
- наличие клинической неврологической симптоматики, представленной болевыми, миодистоническими, двигательными, сенсорными и другими нарушениями.

Клиническая синдромология в группе больных была представлена:

- люмбалгией, люмбоишиалгией - у 7 пациентов
- цервикалгией, цервикобрахиалгией – у 2 пациентов
- сочетанием цервикобрахиалгии и люмбоишиалгии – у 2 пациентов
- корешковой компрессией L₅ – у 2 пациентов
- корешковым синдромом S₁ – у 3 пациентов
- сочетанным корешковым синдромом L₅ и S₁ – у 2 пациентов
- миелопатией, миелоишемией – у 4 пациентов.

Структурные дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике были представлены: протрузиями межпозвонковых дисков на поясничном уровне в 2-х ПДС – у 2 пациентов, протрузиями на поясничном уровне в 3-х ПДС – у 3 пациентов, протрузиями на шейном уровне – у 2 пациентов, грыжей диска на поясничном уровне в 1-ом ПДС – у 7 пациентов, грыжей диска на поясничном уровне в 2-х ПДС – у 4 пациентов, грыжей диска на шейном уровне – у 1 пациента, сочетанием протрузий и грыжи на поясничном уровне – у 3-х пациентов.

У 5 пациентов выявлена гипертрофия желтых связок со стенозированием позвоночного канала, у 8 больных – деформирующий спондилёз. У 4 пациентов данные МРТ указывали на возможные рубцово-спаечные образования в зоне грыжевого выпячивания.

«Карипаин плюс» вводился по методике электрофореза, «Карипаин» крем – по методике фонофореза.

Методика электрофореза.

«Карипаин плюс», 1 фл., разводили 10 мл физиологического раствора непосредственно перед процедурой. Наносили на фильтровальную бумагу, размещенную на прокладке электрода положительного полюса, который накладывали на кожу в проекции протрузии (грыжи) межпозвонкового диска. На прокладку электрода отрицательного полюса наносили 1% раствор никотиновой кислоты и размещали её в проекционной зоне болевых ощущений на конечности. Сила тока до 10 мА, время воздействия её 15-20 мин.

Методика фонофореза.

5 гр. крема «Карипаин» наносили на область проекции протрузии (грыжи) диска непосредственно после процедуры электрофореза «Карипаин плюс». Воздействовали ультразвуком частотой 880 кГц в непрерывном режиме, мощностью 0,6 Вт/см², время воздействия 5 минут на зону.

Для нивелирования маскирования анальгезирующей активности «Карипаина» во время курса терапии избегали назначения анальгетиков, кортикостероидов, НПВС. Другие виды медикаментозной терапии, а также массажные, мануальные техники проводились в необходимом объеме.

Эффективность терапии «Карипаином» оценивали по следующим критериям:

- субъективные ощущения пациента после проведенного курса лечения в градации «значительное улучшение», «умеренное улучшение», «незначительное улучшение», «отсутствие динамики», «ухудшение»;
- динамика данных визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли;
- объективные данные клинического исследования – оценка мышечной силы, динамика показателей неврологического статуса, оценка подвижности позвоночника (пробы Отта, Томайера, Шобера);
- динамика данных МРТ – исследования.

Результаты исследования.

Препарат «Карипаин плюс» по методике электрофореза получали 12 пациентов. Из них 8 пациентов приняли курс терапии в виде 20 процедур, 3 пациента приняли 2 курса терапии в виде 30 и 20 процедур с перерывом между курсами лечения в течение месяца. Один пациент был выведен из исследования после 6 процедуры в связи с развившейся выраженной аллергической реакцией в виде крапивницы и не окончил курс лечения. Электрофорез препарата «Карипаин плюс» преимущественно проводился пациентам молодого и среднего возраста, с преобладанием дегенеративно-дистрофических изменений в межпозвонковых дисках (протрузии, грыжи) и менее выраженными изменениями (по данным рентгенографии и МРТ - исследования) в других структурах ПДС.

У 10 пациентов преимущественно старшей возрастной группы, у которых дископатии сочетались с выраженными дегенеративно-дистрофическими и деформативными изменениями в ПДС (спондилоартроз, деформирующий спондилёз, дегенеративный стеноз позвоночного канала) электрофорез с «Карипаин плюс» сочетался с фонофорезом «Карипаин» крем. Все 10 пациентов приняли курс из 20 электрофорезов и фонофорезов.

После проведенных курсов терапии препаратами серии «Карипаин» пациенты трактовали результаты лечения: «значительное улучшение» - 3 пациента, «умеренное улучшение» - 11, «незначительно улучшение» - 4, «отсутствие динамики» - 4 пациента, «ухудшение» - не было.

По данным ВАШ боли среднее значение в группе исследуемых до начала лечения составило 6,7 балла (из 10 возможных). После проведенного лечения у больных получавших электрофорез с «Карипаин плюс» среднее значение составило 4,5 балла, а у больных получавших электрофорез с «Карипаин плюс» в сочетании с фонофорезом «Карипаин» крем – 4,8 балла. Следует отметить, что общая динамика уменьшения болевых ощущений под влиянием терапии весьма ощутима, а несколько худшие показатели ВАШ у больных получавших «Карипаин плюс» и «Карипаин» крем объясняются значительно более выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями в ПДС с интенсивными и более стойкими болевыми проявлениями.

По результатам вертеброневрологического обследования (оценка неврологического статуса, состояния мышечного тонуса, двигательной активности, подвижности в позвоночнике в диагностических пробах) улучшение состояния отмечено у 17 (77,27%) пациентов и заключалось в уменьшении миодистонических проявлений, рефлекторных асимметрий, паретичности мышц в зоне иннервации компремированных корешков, нарушений осанки, увеличении объема движений, нормализации

(либо тенденции к нормализации) биомеханики позвоночника. Следует отметить, что темп развития компенсации и глубина компенсаторных изменений были несколько выше у пациентов получавших электрофорез с «Карипаин плюс» в сочетании с фонофорезом «Карипаин» крем в сравнении с пациентами получавшими только электрофорез с «Карипаин плюс».

Контрольные МРТ – исследования выполнены у 9 пациентов в сроки от 2 до 5 месяцев с момента начала лечения. В 2-х случаях выявлено значительное уменьшение (лизис) грыжевых образований. Еще в 2-х случаях отмечено уменьшение очагов костной перестройки в субхондральных зонах тел позвонков и тенденция к нормализации структуры кости, измененной до начала лечения.

Оценивая характер и частоту побочных реакций (осложнений) терапии «Карипаином» следует отметить достаточно благоприятный профиль безопасности препаратов. Лишь в одном случае развилась аллергическая реакция в виде генерализованной сыпи, зуда кожи, повышения температуры тела. Терапия была приостановлена, проведена противоаллергическая схема лечения, через 7 дней предпринята попытка возобновления лечения «Карипаином», приведшая к рецидиву аллергических проявлений. Пациент был окончательно выведен из исследования. Несколько чаще (в 3-х случаях) отмечались местные реакции в виде сыпи в области постановки электрода, которые однако не привели к изменению схемы лечения. Других осложнений (побочных реакций) терапии отмечено не было.

Выводы.

1. «Карипаин» является высокоэффективным лечебно-реабилитационным средством, способствующим репаративно - восстановительным процессам в позвоночном двигательном сегменте при дископатиях (грыжах, протрузиях) и других вариантах дегенеративно-дистрофической патологии.
2. Эффективность препаратов серии «Карипаин» подтверждена результатами клинического обследования и данными магнитно-резонансной томографии у 17 из 22 пациентов с дископатиями, дегенеративно-дистрофическими изменениями в ПДС и вертеброневрологической симптоматикой, что составило 77,27 % группы исследования.
3. На основе теоретического обоснования и клинического опыта разработана оптимальная терапевтическая схема, включающая сочетанное применение электрофореза с «Карипаин плюс» и фонофореза «Карипаин» крем.
4. Препараты серии «Карипаин» могут быть рекомендованы к использованию в лечебно-реабилитационных схемах у больных вертеброневрологического профиля с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике, дископатиями.

Руководитель отдела нейроинфекций
и рассеянного склероза
ГУ ИНПН АМН Украины,
профессор, доктор медицинских наук



Н.П.Волошина

Старший научный сотрудник
ГУ ИНПН АМН Украины,
кандидат медицинских наук



С.В.Федосеев

Заведующая
физиотерапевтическим отделением
ГУ ИНПН АМН Украины,
кандидат медицинских наук



Л.Ф.Василовская