

Боль в спине и дегенеративные изменения позвоночника: новые данные и современные возможности для рациональной терапии

А.В.Сергеев

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Боль в пояснице (боль в нижней части спины – БНС) является одной из наиболее частых жалоб, с которой пациенты обращаются на прием к врачу. Около 85% взрослого населения периодически испытывают БНС [1]. Несмотря на то что в основном БНС вызвана неспецифическими скелетно-мышечными причинами, эффективные методы профилактики и снижения риска развития хронического болевого синдрома (БС) до настоящего времени окончательно не определены. При этом за последние 10 лет экономические затраты на оказание медицинской помощи этой категории пациентов выросли в несколько раз [2].

С 1970-х годов активно обсуждается связь между радиографическими данными, указывающими на дегенеративные изменения позвоночника, остеоартрозом (ОА) и болями в поясничном отделе [3]. ОА (в англоязычной литературе – остеоартрит) – наиболее распространенная форма поражения суставов. По данным Американской ассоциации ревматологов, около 27 млн человек в США имеют данную патологию. Частота заболеваемости нарастает после 40 лет и достигает 70% у лиц старше 65 лет [4]. ОА является одной из ведущих причин БС и снижения качества жизни у лиц старшего возраста. В большинстве случаев внимание специалистов обращено на ОА периферических суставов, и зачастую игнорируются поражения суставов позвоночника. При этом, по разным данным, ОА суставов поясничного отдела составляет от 40 до 85% [5]. Противоречивость полученных эпидемиологических данных обусловлена разными целями исследований и отличающимися подходами к определению и диагностике дегенеративных изменений позвоночника. Учитывая широкую распространенность, трудности профилактической терапии и колоссальные прямые и косвенные экономические затраты, связанные с БНС, с новой силой увеличивается интерес клиницистов и исследователей к взаимосвязи между болевыми проявлениями и дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника.

На основании анализа многочисленных радиографических данных выделено понятие «трехсуставного комплекса», в который входят ОА дугоотростчатых суставов, изменения межпозвоночного диска и развитие остеофитов [6, 7]. Все указанные структуры могут быть источником БС. Дугоотростчатые суставы имеют классическое синовиальное строение и состоят из сочленяющихся костных поверхностей, покрытых гиалиновым хрящом, суставной полости, содержащей синовиальную жидкость, и суставной капсулы. Дегенеративные изменения в дугоотростчатых суставах – это сложный мультифакториальный процесс. Предполагалось, что первоначально изменения в межпозвоночных дисках приводят к возрастанию нагрузки на фасеточные суставы с развитием дегенеративных изменений, схожих с изменениями в других синовиальных суставах [7]. Расположенный между телами двух позвонков межпозвоночный диск состоит из двух основных частей, внутреннего пульпозного ядра и наружного коллагенового фиброзного кольца. В состав межпозвоночного диска входят оба типа коллагена (коллаген типа 1 и 2). Пуль-

позное ядро содержит только коллаген типа 2, фиброзное кольцо – коллаген типа 1 и 2. С возрастом в результате снижения содержания агрекана, жидкости и коллагена нарастают дегенеративные изменения межпозвоночного диска, что усиливает биомеханические нарушения в дугоотростчатых суставах. Однако в настоящее время установлено, что изменения в дугоотростчатых суставах могут отмечаться без дегенерации дисков [8]. Третьей составляющей комплекса являются позвоночные остеофиты, костные разрастания, развивающиеся из надкостницы на стыке костной и хрящевой ткани. Остеофиты могут образовываться без сопутствующих изменений в дугоотростчатых суставах. Однако доказана высокая ассоциация между дегенеративными изменениями в межпозвоночных дисках и формированием остеофитов в поясничном отделе позвоночника. Данные последних исследований с использованием компьютерной томографии показывают, что у большинства пациентов дегенеративные изменения позвоночника начинаются с повреждения межпозвоночного диска. При этом указывается, что только в некоторых случаях возраст, увеличение индекса массы тела и женский пол ассоциированы с изолированным поражением дугоотростчатых суставов [9].

ОА является следствием мультифакториального процесса, включающего структурные и функциональные суставные изменения, биомеханические нарушения, генетические, клеточные и биохимические воспалительные аспекты. ОА характеризуется повреждением суставного хряща, субхондральными костными изменениями, синовиальной воспалительной реакцией и разрастанием костной и хрящевой ткани. Продолжает активно обсуждаться взаимосвязь между процессами ОА и дегенеративными изменениями позвоночника. В настоящее время можно с уверенностью утверждать о тесной связи между выраженностью изменений в коленных, тазобедренных, запястных суставах и поражением дугоотростчатых суставов. В то же время нет достоверной ассоциации между изменениями межпозвоночного диска и ОА коленных и тазобедренных суставов [10]. Имеющиеся данные могут указывать на взаимосвязанные, но разные патофизиологические механизмы изменений в дугоотростчатых суставах и межпозвоночных дисках.

В процессе изучения взаимосвязи БНС с дегенеративными изменениями позвоночника выдвигались разные концепции. С одной стороны, высокая распространенность дегенеративных изменений позвоночника среди взрослого населения. По данным системных обзоров, поражение межпозвоночных дисков встречается в 50–64% случаев, вертебральные остеофиты – у 75–94% обследуемых. Согласно результатам популяционного исследования A.Goode и соавт., частота встречаемости ОА дугоотростчатых суставов как минимум на одном поясничном уровне составляет 57,9% [10]. С другой – по данным многочисленных исследований, не выявлено прямой зависимости между изменениями, в том числе в межпозвоночных дисках, и развитием БНС. Новый импульс для дискуссий дали

результаты недавно завершеного североамериканского исследования, в котором установлена достоверная взаимосвязь между БНС и степенью выраженности дегенеративных изменений позвоночника после коррекции данных по возрасту, индексу массы тела и полу [11].

Еще более сложная взаимосвязь – между БНС и физической нагрузкой. Несмотря на кажущуюся бесспорность влияния статических нагрузок, положений в неудобной позе, подъема тяжести и скручиваний на развитие БНС, анализ данных 8 системных обзоров показал, что подобная взаимосвязь маловероятна [12]. Данные популяционных исследований указывают на U-образную зависимость между физической нагрузкой и БНС. Однако высокий риск развития БНС имеют лица, ведущие сидячий малоподвижный образ жизни, и пациенты с регулярной выраженной физической нагрузкой [13].

В группу риска развития БНС входят пациенты с избыточной массой тела и ожирением, а также тревожными и поведенческими расстройствами. Активно обсуждается роль генетических факторов. Продолжается поиск генетических маркеров предрасположенности к возникновению БНС. Показано, что роль наследственного фактора при разных болях в спине варьирует от 30 до 46% [14]. Выявлена достоверная ассоциация между полиморфизмом в системе гена интерлейкина-1 и дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника на магнитно-резонансной томограмме [15].

Принятое в настоящее время разделение БНС на острую (до 6 нед), подострую (6–12 нед) и хроническую (более 12 нед) активно подвергается критике. Многие исследователи и клиницисты полагают, что использование только временного параметра для разделения боли на острую и хроническую недостаточно. Несмотря на отсутствие точных рекомендаций, предлагается использование комбинации клинических характеристик БНС: сроки восстановления, распространенность боли, интенсивность и длительность БС, степень инвалидизации.

Вопрос возможности и эффективности профилактики БНС остается открытым для дискуссий. С одной стороны, степень распространенности БНС среди населения, частый дебют БС в молодом возрасте, болевой анамнез как наиболее значимый фактор риска указывают, что первичная профилактика БНС у взрослого населения маловероятна. Кроме того, не выявлено значимых контролируемых факторов риска развития первичного эпизода БНС. С другой стороны, большинство имеющихся данных показывает, что регулярная практика упражнений лечебной гимнастики может быть эффективна для профилактики как ОА, так и БНС.

Роль лечебной гимнастики и образовательных программ в профилактике и течении БНС

Рекомендации		Влияние на	
		БС	степень дезадаптации
Лечебная гимнастика / фитнес-программы	Острая боль	1А	1А
	Хроническая боль	1А	1А
	Профилактика	1А	1А
Интерактивные образовательные программы для пациентов	Острая боль	1Е	1Е
	Хроническая боль	1Е	1Е
	Профилактика	2	1А
Сохранение повседневной активности при острой БНС	Острая боль	1А	1А

Примечание. Уровни доказательной эффективности:

1А – подтверждено данными метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований; 1Е – недостаточно доказательств для формирования определенных выводов; 2 – подтверждено данными нерандомизированных контролируемых исследований.

При этом использование разных ортопедических средств (стельки, супинаторы, корсеты, бандажи), ограничение подъема тяжести, борьба с психоэмоциональным стрессом неэффективны как средства первичной профилактики БНС [16].

В течение многих лет постельный режим считался «золотым стандартом» терапии острой БНС. За последнее десятилетие роль постельного режима в эффективном лечении БНС кардинально пересмотрена. Данные многочисленных рандомизированных исследований показывают, что у пациентов, соблюдающих постельный режим при острой неспецифической БНС, дольше сохраняется БС, затягивается период нетрудоспособности. Анализ наблюдений за пациентами с радикулопатией выявил отсутствие достоверных отличий по длительности боли, нарушению повседневной активности и нетрудоспособности между группами с постельным режимом и без [16]. Нередко пациенты с БНС испытывают страх и тревогу, полагая, что БС вызван серьезными, опасными для жизни заболеваниями. Соответственно, одной из важнейших составляющих успешной терапии является объяснение пациентам причин боли с формированием понимания доброкачественности состояния и важности сохранения повседневной активности во время БС. Определение сроков нетрудоспособности должно проводиться индивидуально в зависимости не только от выраженности БС, но и характера рабочей деятельности пациента. Например, офисные сотрудники, которые могут контролировать свое положение во время работы и делать перерывы на разминку или гимнастику, могут вернуться к работе в кратчайшие сроки. В то же время для пациентов, у которых рабочая деятельность связана с выраженной физической нагрузкой, работой в неудобных позах, требуются большие сроки для восстановления трудоспособности.

Основные рекомендации по влиянию образа жизни на развитие и течение БНС приведены в таблице.

В структуру лечебных фитнес-программ должны входить упражнения на гибкость, растяжение, координацию, выносливость, аэробная и силовая нагрузки. Обычно рекомендуются ежедневные занятия продолжительностью не менее 30 мин.

Высокий уровень доказательной эффективности имеют образовательные программы/школы для пациентов с БНС. Снижение уровня страха и тревоги, формирование адаптивных активных стратегий преодоления, создание эргономичных рабочих мест значительно уменьшают риск трансформации острой боли в хроническую.

Фармакотерапия острой и подострой БНС

«Золотым стандартом» лечения БНС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Системный обзор 65 рандомизированных исследований применения НПВП для купирования БНС показал достоверно высокий уровень эффективности по сравнению с плацебо [17]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по борьбе с болью НПВП и ацетаминофен являются препаратами 1-го выбора для лечения острой БНС с уровнем доказательной эффективности 1А.

Основная цель применения НПВП – быстрое и безопасное купирование БС. Оптимально использовать препараты с высокой эффективностью и низким спектром развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В настоящее время в практике применяются неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 (ибупрофен, кеторолак, диклофенак, напроксен) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нimesулид, целекоксиб, рофекоксиб, энтерококсиб). Применение НПВП возможно как для купирования острой боли, так и в составе комплексной терапии хрониче-

ской БНС. При отсутствии противопоказаний для купирования острого БС целесообразно использовать короткие курсы неселективных ингибиторов ЦОГ. Клиническая практика и многочисленные данные исследований показывают, что НПВП из группы неселективных ингибиторов ЦОГ обладают выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, а при использовании короткими курсами редко становятся причинами серьезных НЛР. В то же время у пациентов из группы риска по развитию НПВП-ассоциированных НЛР, а также при необходимости длительного применения НПВП препаратами выбора для купирования БНС являются селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Развитие НЛР является одним из наиболее сложных вопросов широкого применения НПВП. Использование любых НПВП (неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2) может сопровождаться значимыми побочными эффектами. Нефротоксичность характерна как для селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ-2. НПВП избирательного воздействия на ЦОГ-2 имеют меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений, но для достоверного снижения риска все равно требуют параллельного назначения ингибиторов протонной помпы. Следует помнить о сердечно-сосудистых НЛР при длительном приеме НПВП. Кардиотоксичность НПВП в настоящее время – объект пристального исследования многих независимых центров. Особую актуальность НПВП-ассоциированные НЛР приобретают у пациентов из групп риска, особенно в пожилом возрасте. Широкое использование НПВП у лиц пожилого возраста приводит к высокой частоте (до 30%) развития НЛР, а именно – НПВП-ассоциированных гастропатий.

Возможности применения комбинации глюкозамина и хондроитина при терапии БНС

Учитывая возможность развития НЛР при использовании НПВП, все больше внимания уделяется альтернативным подходам к терапии БНС. Особое место занимает использование хондропротекторов, хондроитина и глюкозамина, относящихся к группе симптоммодулирующих препаратов замедленного и пролонгированного действия. Активно обсуждается сочетанное использование НПВП и стимуляторов регенерации хрящевой ткани. Подобная комбинация позволяет снизить дозировки НПВП при сохранении противовоспалительного и анальгетического эффектов и, соответственно, уменьшить риски развития НЛР. Согласно имеющимся данным пролонгированные курсы хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, снижают как клинические проявления, так и темпы прогрессирования дегенеративных и воспалительных изменений с предупреждением поражения здоровых суставов [18].

Глюкозамина гидрохлорид и хондроитин сульфат принимают участие в биосинтезе соединительной ткани, способствуя предотвращению процессов разрушения хряща и стимулируя регенерацию. Применение глюкозамина усиливает выработку хрящевого матрикса и обеспечивает неспецифическую защиту от повреждения хряща. Хондроитин сульфат натрия служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование гиалуронона, синтез протеогликанов и коллагена типа 2, а также механизмы репарации хряща, при лечении ОА облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВП.

Высокая эффективность использования глюкозамина и хондроитина в большинстве случаев показана у пациентов с ОА коленных суставов [19]. В 2013 г. в одном из ведущих медицинских изданий «British Medical Journal» был опубликован системный обзор рандоми-

зированных контролируемых исследований, посвященный эффективности и безопасности приема глюкозамина при БНС. Несмотря на сложность интерпретации данных, ряд исследований убедительно указывает на достоверное снижение интенсивности БС и улучшение качества жизни на фоне длительного применения глюкозамина [20]. Кроме того, W. Van Blitterswijk и соавт. в своем наблюдении отмечают структурные улучшения межпозвоночных дисков по данным магнитно-резонансной томографии поясничного отдела у пациентов, длительное время использующих глюкозамин [21]. Обсуждается способность глюкозамина ингибировать интерлейкин-1 β – опосредованные воспалительные изменения в межпозвоночных дисках и дуготростчатых суставах, препятствуя прогрессированию дегенеративных изменений позвоночника.

Препаратом с хорошо изученной хондропротективной активностью является Терафлекс®, способный обеспечить пациента доказанно эффективными дозами хондроитина (1200 мг/сут) и глюкозамина (1500 мг/сут). Одно из преимуществ – наличие Терафлекса Аванс, который содержит помимо комбинации хондроитина и глюкозамина еще и ибупрофен. Синергизм действия глюкозамина и ибупрофена приводит к снижению эффективной дозировки последнего в 2,4 раза, что уменьшает частоту НПВП-ассоциированных нежелательных реакций. В клинической практике это особенно удобно при терапии БНС на фоне спондилоартропатических изменений. После купирования острого БС коротким курсом НПВП рационально назначить Терафлекс® Аванс по 2 капсулы 3 раза в сутки до 3 нед. Для увеличения длительности ремиссии и замедления прогрессирования дегенеративных изменений позвоночника после Терафлекса Аванс целесообразно принимать Терафлекс® по 2–3 капсулы в сутки курсом от 3 до 6 мес.

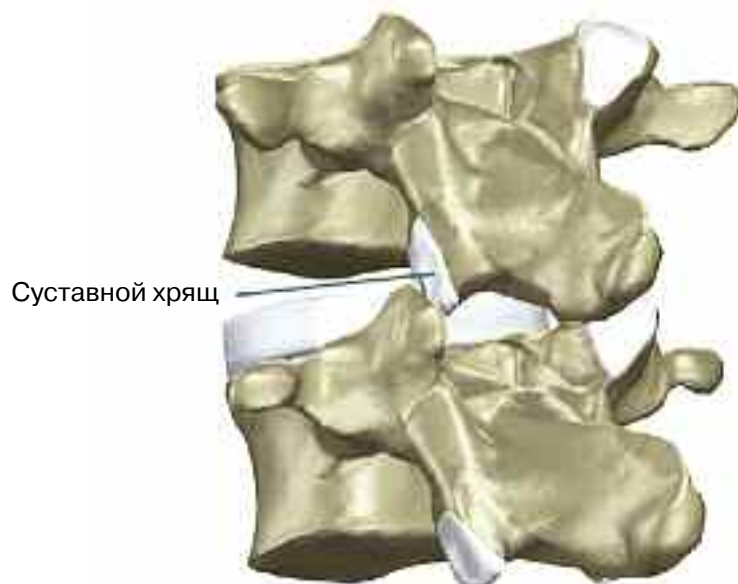
Миорелаксанты

Данная группа лекарственных средств активно используется для терапии острой БНС. Наибольшую эффективность (уровень доказательности 1А) имеют миорелаксанты центрального действия. Это сборная группа лекарственных средств, включающая препараты из разных фармакологических групп: бензодиазепины, циклобензаприн, метокарбамол, баклофен, метаксалон, тизанидин. Общим для них являются обезболивающий, седативный и миорелаксирующий эффект. По данным системных обзоров, отмечен высокий уровень эффективности использования небензодиазепиновых миорелаксантов при БНС [22]. При этом сравнительный анализ разных препаратов не выявил достоверных отличий. С учетом возможности развития НЛР длительность курсового применения центральных миорелаксантов должна быть ограничена (1–3 нед). В клинической практике с целью быстрого купирования БС в спине зачастую рационально использовать комбинированную схему: сочетание НПВП + миорелаксант.

Опиоидные анальгетики

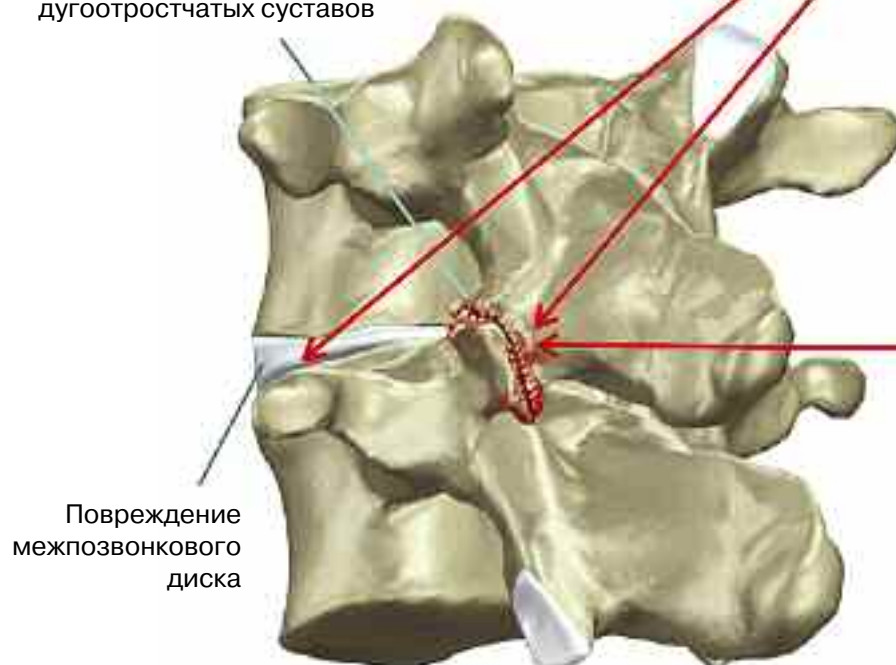
Несмотря на высокую эффективность, использование опиоидных анальгетиков при острой и подострой БНС ограничено. В первую очередь это связано с широким спектром НЛР и организационными сложностями доступа к данной группе препаратов для пациентов в России. Большинство НЛР опиоидных анальгетиков, включая зависимость и привыкание, развивается при их длительном использовании. В результате бесконтрольного использования опиоидов в США, в том числе при хронических болях в спине, у 30–45% пациентов, находящихся на данной терапии, отмечается злоупотребление опиоидами. В настоящее время опиоидные анальгетики считаются препаратами резерва при неспецифической БНС и должны использоваться короткими курсами (не более 7 дней).

Здоровый дугоотростчатый сустав



**Хондроитин
и глюкозамин**
препятствуют прогрессированию
дегенеративных и воспалительных
изменений в суставе
и межпозвонковом диске,
стимулируют восстановление
хрящевой ткани

Дегенеративные изменения дугоотростчатых суставов



Ибупрофен –
противовоспалительный
и обезболивающий
эффект

Глюкокортикоиды

По данным рандомизированных исследований, эффективность парентерального применения метилпреднизолона показана только у пациентов с БНС и радикулярным синдромом. У лиц с нетравматической БНС и без признаков радикулопатии эффективность внутривенного введения метилпреднизолона не отличалась от плацебо. Согласно современным рекомендациям системное использование глюкокортикоидов при неспецифической БНС не показано.

Немедикаментозные методы терапии БНС

Как уже отмечалось, среди немедикаментозных подходов к терапии неспецифической БНС наибольшую эффективность имеют: сохранение повседневной активности, регулярная лечебная гимнастика, образовательные программы для пациентов.

В настоящее время накоплен достаточный опыт, показывающий эффективность использования техник мануальной терапии при неспецифической БНС. Использование в комбинации разных техник мануальной терапии улучшает краткосрочный прогноз при острой БНС, но не влияет на долгосрочный прогноз. Рациональное комбинированное использование лекарственной и мануальной терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения, снизить длительность приема лекарственных средств и, соответственно, уменьшить риски развития НЛР. При классическом подходе проведение сеансов мануальной терапии рекомендуется 2 раза в неделю на протяжении 2–3 нед. Современные рекомендации советуют использовать краткосрочные курсы мануальных манипуляций [23].

Данные по эффективности использования массажа, иглорефлексотерапии, физиотерапии при острой неспецифической БНС немногочисленны и противоречивы. В большинстве исследований показан умеренный положительный эффект от данных процедур при хронической боли.

Рекомендации по использованию специальных ортопедических корсетов и матрасов при неспецифической БНС не обоснованы ни практическим опытом, ни данными сравнительных исследований. Как правило, положительный эффект на фоне применения ортопедических матрасов высокоиндивидуален, и крайне сложно определить, от каких факторов он зависит.

При неспецифической БНС возможно использование методов локального обезболивания (блокады триггерных точек, фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений). Однако доказательная база применения лечебных блокад при неспецифической БНС достаточно ограничена.

Заключение

Несмотря на противоречивость имеющихся данных, можно с высокой степенью вероятности предполагать роль дегенеративных изменений позвоночника, в первую очередь ОА дуготростчатых суставов и повреждения межпозвоночных дисков, в развитии и поддержании БНС. В настоящее время можно с уверенностью утверждать о тесной связи между выраженностью изменений в коленных, тазобедренных, запястных суставах и поражением дуготростчатых суставов. Таким образом, открываются новые возможности в терапии и профилактике БНС. Все больше данных появляется по

эффективности применения хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, при БНС, что позволяет рекомендовать их к применению для достижения стойкого противовоспалительного эффекта и замедления прогрессирования дегенеративных изменений позвоночника.

Кроме того, следует еще раз подчеркнуть, что регулярное использование комплексов лечебной гимнастики или специализированных фитнес-программ приводит к снижению интенсивности БС. Обязательно необходимо объяснять пациентам причины боли и доброкачественный прогноз неспецифической БНС. Снижение уровня страха и тревоги, формирование адаптивных активных стратегий преодоления, создание эргономичных рабочих мест, регулярное использование комплексов лечебной гимнастики достоверно улучшают прогноз, снижают количество рецидивов и хронических форм БНС.

Литература

1. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low backpain. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S192–300.
2. Government Accountability Office. Medicare Part B imaging services: rapid spending growth and shift to physician offices indicate need for CMA to consider additional management practices. Washington, DC: Government Accountability Office, 2008.
3. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine* 1997; 22 (4): 427–34.
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1): 26–35.
5. Battie MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004; 29 (23): 2679–90.
6. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Varlotto GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol* 2011; 40 (1): 13–23.
8. Videman T, Battie MC, Gill K et al. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiology of spinal degeneration. *Spine* 1995; 20 (8): 928–35.
9. Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ et al. Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in a community-based population. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 202.
10. Goode A, Marshall SW, Renner JB et al. Lumbar spine radiographic features and demographic, clinical and concomitant knee, hip and hand OA: The Johnston County Osteoarthritis Project [in press]. *Arthritis Care Res* 2012.
11. Goode AP, Carey TS, Jordan JM. Low back pain and lumbar spine osteoarthritis: how are they related? *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15 (2): 305.
12. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012; 379 (9814): 482–91.
13. Henneker H, Vanbeek L, Picavet HS. Physical activity and low backpain: a U-shaped relation? *Pain* 2009; 143: 21–5.
14. Kalichman L, Hunter DJ. The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation. *J Int Bone Spine* 2008; 75: 383–7.
15. Karppinen J, Solovieva S, Luoma K et al. Modic changes and interleukin 1 gene locus polymorphisms in occupational cohort of middle-aged men. *Eur Spine J* 2009; 18: 1963–70.
16. Burton AK, Balagué F, Cardon G et al. Chapter 2. European guidelines for prevention in low back pain: November 2004. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S136–68.
17. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. CD000396.
18. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–6.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. CD002946.
20. Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: a systematic review of randomised control trials. *BMJ* 2013; 3 (6): e001167.
21. Van Blitterswijk W, Van de Nes J, Wuisman P. Glucosamine and chondroitin sulphate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: biochemical rationale and case report. *BMC Complement Altern Med* 2003; 3: 2.
22. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther* 2005; 12: 151.
23. Walker BF, French SD, Grant W, Green S. Combined chiropractic interventions for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. CD005427.