

Диклофенак в комбинации с витаминами группы В по сравнению с монотерапией диклофенаком в лечении люмбаго: исследование DOLOR

Под болью в нижней части спины (БНС), или люмбаго, понимают сочетание напряжения или жесткости мышц, локализованных ниже реберной дуги и выше нижней ягодичной складки, с болью в нижних конечностях или без нее. БНС может быть острой или хронической (при длительности 12 нед или больше) [1].

БНС является пятой по частоте причиной обращения к врачам. Распространенность данной патологии в Европе составляет 60–80%, частота серьезных случаев — около 14% [2, 3]. Около 25% взрослого населения страдают от этой патологии и около трети из них сообщают о значительных ограничениях в их деятельности в связи с персистирующей БНС или повторяющимися эпизодами заболевания.

Лишь в некоторых случаях БНС вызвана конкретными заболеваниями, такими как рак, инфекция позвоночника, перелом, стеноз позвоночного канала или симптоматическая грыжа диска. Напротив, более чем у 85% пациентов причину появления данного заболевания нельзя связать с определенной болезнью или патологией позвоночника. Такая форма заболевания классифицируется как неспецифическая БНС. Она проявляется в виде комплексного многогранного синдрома мышечно-скелетной боли.

Современные руководства по терапии БНС рекомендуют использование простых анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве первой или второй линии перорального лечения БНС [4]. Использование НПВП может быть особенно полезно при наличии воспалительных процессов.

Экспериментально и клинически доказана противовоспалительная и анальгезирующая эффективность диклофенака [5–7]. Этот препарат является наиболее часто используемым НПВП во всем мире [8], главным образом в качестве симптоматической терапии ноцицептивной боли в ежедневной дозе 75–150 мг. Основной анальгезирующий механизм его действия заключается в подавлении синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ). Существует ряд доказательств того, что диклофенак также подавляет липоксигеназный путь, тем самым уменьшая воспаление, индуцируемое лейкотриенами и фосфолипазой А₂. Кроме того, в осуществление антиноцицептивного действия диклофенака могут вовлекаться калиевые ионные каналы [9].

Некоторые исследования, в которых изучали различные НПВП в лечении острой БНС, сравнивали эффективность диклофенака с таковой плацебо и показали общее уменьшение боли в группе активной терапии [10–13].

Экспериментальные исследования изучали фиксированные комбинации препаратов, используемые в данном клиническом исследовании, и показали синергетическое действие витаминов В₁, В₆, В₁₂ и диклофенака. В экспериментах на крысах с индуцированным воспалением и болевым синдромом обезболивающее действие диклофенака усиливалось при одновременном назначении комбинации витаминов группы В [14–16].

Ранее проведенные двойные слепые рандомизированные клинические исследования сравнивали анальгетическую эффективность монотерапии диклофенаком с таковой фиксированного комбинированного лечения диклофенаком и витаминами группы В у пациентов с БНС или заболеваниями позвоночника с болевыми дегенеративными изменениями. Эксперименты показали преимущество анальгетической активности фиксированной комбинированной терапии. Статистически значимое большее количество участников в группе, получавшей диклофенак и витамины группы В, отметили раннее наступление обезболивающего эффекта по сравнению с группой монотерапии [17–21].

Диклофенак считается одним из хорошо переносимых НПВП [22]. Для снижения риска побочных эффектов длительность терапии диклофенаком должна быть ограничена. **Таким образом, увеличенная эффективность диклофенака в сочетании с витаминами группы В может привести к сокращению длительности лечения и потенциальному уменьшению риска побочных эффектов.**

Для того чтобы подтвердить и расширить данные, доступные в настоящее время, было проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность терапии диклофенаком (100 мг/сут) в комбинации с витаминами группы В (В₁, В₆, В₁₂; витамина В₁₂ — 1000 мкг) с таковой монотерапией диклофенаком в таблетках (100 мг/сут) в лечении пациентов с острым эпизодом БНС.

Основной целью испытания было изучить, насколько увеличится количество больных, у которых будет достигнут ранний обезболивающий эффект на фоне комбинированной терапии диклофенаком и витаминами В₁, В₆ и В₁₂ (группа DB), по сравнению с таковым в результате монотерапии диклофенаком (группа D), что позволило бы им прекратить исследование через 3 дня. Оценка интенсивности боли проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). О снижении болевого синдрома свидетельствовали достижение уровня по ВАШ ниже 20 мм и удовлетворенность пациентов обезболивающим эффектом терапии.

Вторичные конечные точки исследования включали уменьшение боли через 5 или 7 дней лечения, что позволило бы больным прекратить прием исследуемого препарата. Также изучали тяжесть БНС у пациента и расстояние от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне туловища вперед (Finger-to-Floor Distance — FFD), что служило показателем подвижности позвоночника, а также функциональной активности до лечения и при последующих визитах к врачу.

Пациенты и методы исследования

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также положениями о Надлежащей клинической практике (1995 г.) и Бразильскими нормативными требованиями. Испытание было одобрено локальным этическим комитетом (UNIFESO) под № 003/2004 и осуществлялось в соответствии с протоколом исследования в университетской больнице Hospital Universitario Constantino Otaviano UNIFESO в г. Рио-де-Жанейро (Бразилия). В эксперименте также принимали участие пациенты из других центров г. Рио-де-Жанейро — Центра ортопедии и травматологии, Федерального университета, больницы Santa Casa de Misericordia и госпиталя Souza Aguiar.

Исследуемая популяция

В ходе исследования в группы амбулаторного лечения было рандомизировано 372 пациента, соответствовавших критериям включения — возраст от 18 до 65 лет; клиническая картина острой нетравматической БНС длительностью не более 3 дней; уровень боли по ВАШ (0–100 мм) от 20 до 80 мм. Перед проведением испытания все участники подписывали информированное согласие.

Процедура исследования

Протокол исследования предусматривал четыре посещения больными исследовательского центра: визит 1 — до начала исследования (скрининг, рандомизация и исходная оценка состояния); визиты 2, 3 и 4 — посещение клиники через 3, 5, 7 дней лечения соответственно.

Если пациент отмечал значительное снижение боли (показатель по ВАШ <20 мм при условии удовлетворенности от такого снижения боли самим пациентом) на визите 2 или 3, он мог прекратить участие в эксперименте после проведения окончательного обследования.

Больные были разделены на две группы — группу DB и группу D. В первой группе получали таблетки, содержащие диклофенак (100 мг/сут) в комбинации с витаминами группы В (В₁, В₆, В₁₂). Вторая группа принимала таблетки, содержащие диклофенак (100 мг/сут), идентичные по размеру, форме, цвету и упаковке.

Оценка эффективности и переносимости

В ходе предварительного исследования были проведены тщательное изучение анамнеза заболевания (в том числе предыдущих эпизодов люмбаго, травм и операций позвоночника), полное физикальное обследование и необходимые лабораторные анализы.

Оценка эффективности терапии проводилась с помощью ВАШ, опросника для определения функциональной активности и теста на определение подвижности (FFD). Для оценки по ВАШ исследователь просил пациента на 100-миллиметровой вертикальной линии, на которой «0» соответствовал отсутствию болевого синдрома, а «100» — наиболее

выраженному, поставить отметку, характеризующую уровень его боли на момент обследования.

Оценка функциональной активности проводилась с помощью опросника PFQ (Patient Functionality Questionnaire), состоящего из 12 вопросов, на которые пациент должен ответить «да» или «нет»:

Опросник PFQ (Patient Functionality Questionnaire)

Из-за моей боли в спине:

1. Я плохо сплю.
2. Я вынужден часто ложиться отдохнуть.
3. Мне трудно подниматься с постели или кресла.
4. Я могу стоять только короткое время.
5. Я могу ходить по лестнице только медленно.
6. Мне трудно самостоятельно мыться и вытираться.
7. Мне трудно самостоятельно одеваться.
8. Я могу ходить только на короткие расстояния.
9. Мне трудно поднимать вещи с пола.
10. Я вынужден часто менять свое положение тела.
11. Я не могу носить тяжелые предметы.
12. Я должен просить других людей о помощи.

За каждый утвердительный ответ — 1 балл.

Под тестом FFD подразумевается измерение расстояния между средними пальцами и полом в сантиметрах после максимального наклона вперед с вытянутыми руками.

В последующие визиты пациенты проходили комплексное всестороннее физикальное обследование, включая оценку жизненно важных функций, подвижности, ВАШ, PFQ; также проводились лабораторные анализы. Каждый раз регистрировали появление нежелательных явлений (НЯ), прием сопутствующей терапии и оценивали комплаенс, определяемый как количество принятых больным таблеток, разделенное на количество таблеток, которые необходимо было принять, умноженное на 100. На визитах 2, 3 и 4 фиксировали субъективную оценку пациентом уменьшения боли. Если болевой синдром уменьшался и оценка по ВАШ была <20 мм, считалось, что терапия была удовлетворительной, и больной прекращал участие в испытании. Если состояние пациента клинически ухудшалось по сравнению с исходным уровнем, главный исследователь мог принять решение о прекращении его участия по причине неэффективности лечения.

Результаты

Демографические показатели и начальная оценка состояния пациентов: визит 1. Всего с сентября по декабрь 2007 г. были сканированы 610 больных, из них 372 были случайным образом распределены в следующие группы терапии:

- группу DB (диклофенак плюс витамины группы В); n=187;
- группу D (диклофенак); n=185.

238 пациентов были исключены из исследования, так как они не отвечали критериям включения (n=224) или отказались от участия (n=14).

Было обнаружено статистически значимое различие в возрасте больных между двумя группами с разницей в среднем 2,05 года (p=0,03); их общий средний возраст составил 37 лет. На основании показателей теста Шобера и теста с поднятием выпрямленной ноги клинические состояния пациентов с БНС могли рассматриваться как сопоставимые.

Рассчитанное среднее значение оценки по ВАШ в группе DB составило 48,0±12 мм, в группе D — 52,6±12 мм (средняя разница 3,7 мм). До начала лечения была отмечена небольшая разница между двумя группами больных в показателях теста FFD: группа DB — 19,6±6 см, группа D — 21,2±6 см (средняя разница 1,6 см).

Суммарный показатель по опроснику PFQ в группе DB (в среднем 9 баллов; от 4 до 12) был сопоставим с таковым в группе D (в среднем 9 баллов; от 5 до 12). При первом визите интенсивность боли (ВАШ; в мм) коррелировала с показателями теста FFD (см) (в группе DB коэффициент корреляции Спирмена r=0,34; в группе D — r=0,56). Аналогичная корреляция была продемонстрирована при сравнении интенсивности боли по ВАШ и баллов, полученных с помощью опросника PFQ (коэффициент корреляции Спирмена в группе DB r=0,39; в группе D — r=0,41).

Продолжение на стр. 30.

Диклофенак в комбинації з вітамінами групи В по сравнению з монотерапией диклофенаком в лечении люмбаго: исследование DOLOR

Продолжение. Начало на стр. 29.

Оценка эффективности

Основная цель — прекращение лечения на визите 2. Через 3 дня терапии было отмечено, что в группе DB 46,5% больных смогли отказаться от лечения, тогда как в группе D таких пациентов было только 29,7%, что свидетельствует о статистически значимой разнице, которая составила 16,8% (χ^2 12,32; $p=0,0005$).

Вторичные конечные точки исследования — прекращение лечения на визите 3 и 4. На визите 3 (через 5 дней терапии) 123 из оставшихся 207 пациентов были в состоянии завершить исследование в связи с успешно проведенным лечением. При этом количество таких больных было больше в группе DB (82%) по сравнению с группой D (43%; $\chi^2=30,6$; $p<0,0001$; 95% ДИ 0,26-0,5). Ни один из пациентов не прекратил участия в исследовании на визите 3 по причине усиления боли или появления НЯ.

На визите 4 (через 7 дней) 14 из 16 больных (87,5%), оставшихся в группе DB, прекратили участие в исследовании в связи с успешно проведенным лечением; у 2 пациентов (12,5%) лечение оказалось неэффективным. В группе D из 68 участников, оставшихся в исследовании, у 59 (86,76%) терапия была эффективной, вследствие чего они завершили свое участие, тогда как у 9 человек (13,23%) — неэффективной. Доля пациентов, завершивших лечение успешно либо безрезультативно на визите 4, достоверно не отличалась между группами.

Оценка по ВАШ: визит 2. Средняя оценка по ВАШ на визите 2 в группе DB составила $24,5 \pm 20$ мм, в группе D — $31,9 \pm 20$ мм ($p=0,0003$; разница -7,5). Среди больных, которые продолжали участие в исследовании, также было показано различие в значениях ВАШ в пользу группы DB (группа DB $33,6 \pm 10$ мм; группа D $38,3 \pm 9$ мм; $p=0,001$).

Интенсивность боли уменьшалась у участников обеих исследуемых групп через 3 дня лечения. Среднее снижение болевого синдрома по шкале ВАШ на визите 2 в группе DB составило $24,5 \pm 18$ мм ($p=0,04$), в группе D — $20,7 \pm 18$ мм ($p=0,06$), что говорит о статистически значимой разнице между ними ($p=0,044$). Таким образом, лечение комбинацией диклофенака и витаминов группы В привело к снижению выраженности боли по ВАШ у большего количества пациентов (63,1%), чем при монотерапии диклофенаком (43,8%).

Изменение оценки по ВАШ от визита 1 до визита 2 в зависимости от 3 основных категорий ответов показано на рисунке 1.

Оценка по ВАШ: визит 3. На момент визита 3 было отмечено дополнительное снижение среднего показателя по ВАШ для остальных 207 пациентов. У 72 участников (82,8%) из группы DB показатель по ВАШ менее 20 мм; в группе D таких пациентов было 53 из 120 (44,1%). Разница между группами в доле больных со значительным снижением боли была статистически значимой ($p<0,0001$). Средняя оценка по ВАШ в группе DB составила $12,9 \pm 10$ мм, в группе D — $20,1 \pm 12$ мм.

Тест FFD. После первых 3 дней лечения в группе DB показатель подвижности FFD снизился на $5,6 \pm 6$ см ($p<0,005$), в группе D — на $4,6 \pm 6$ см ($p<0,001$), в результате чего средняя разница между группами составила 2,9 см (группа DB $13,7 \pm 7$ см, группа D $16,6 \pm 7$ см; $p=0,0001$). Заметно большее количество пациентов в группе DB имели улучшение показателей FFD ($\chi^2=3,86$; $p<0,05$) по сравнению с группой D (рис. 2). Это улучшение подвижности находилось в прямой зависимости от снижения интенсивности боли по ВАШ. На визите 3 средняя разница в FFD между двумя группами лечения составила 3 см ($p<0,001$).

Опросник по оценке функциональной активности (PFQ).

Средняя сумма вопросов, на которые пациенты ответили «да», была эквивалентной в обеих группах до начала исследования (визит 1 — в среднем 9 баллов). На визите 2 средний балл был снижен до 4 (от 0 до 12) в группе DB и до 6 (от 0 до 12) в группе D, что указывало на тенденцию к преимуществу в первой группе.

На визите 3 в обеих группах было отмечено дальнейшее сокращение баллов примерно на 50%. Можно сделать вывод, что на визите 2 у больных в группе DB было отмечено более выраженное улучшение функциональной активности по сравнению с группой D. На рисунке 3 показана доля пациентов, у которых было отмечено улучшение баллов по PFQ на визите 2 по каждому из вопросов. Улучшение функциональности коррелировало с сокращением оценки по ВАШ в обеих группах.

Безопасность: частота НЯ

Регистрация НЯ проводилась на каждом визите в течение всего периода лечения. Некоторые пациенты отметили несколько НЯ.

В группе DB 3 больных прекратили участие в исследовании на визите 2 в результате транзиторного повышения уровня трансаминаз ($n=2$) и появления диспепсии ($n=1$). НЯ, зарегистрированные за период лечения, могут рассматриваться как характерные для лечения НПВП.

Каких-либо клинически значимых различий между группами пациентов в отношении жизненно важных функций на протяжении всего исследования не отмечено. В обеих группах средние лабораторные показатели оставались в пределах нормы на каждом визите.

Обсуждение

В данном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании было показано, что при комбинировании диклофенака с витаминами группы В потенцируется анальгезирующий эффект первого, что подтверждает и расширяет результаты предыдущих испытаний [17-23]. Эти данные обосновывают также важную роль витаминов группы В для снижения выраженности болевого синдрома при острой БНС.

Очевидно, что основным преимуществом для пациентов с БНС в группе DB является снижение продолжительности и интенсивности боли по сравнению с группой D. Кроме того, добавление витаминов группы В к диклофенаку дает возможность сократить потребление НПВП. Существует достаточно доказательств развития желудочно-кишечных [31] и сердечно-сосудистых НЯ [30] при лечении НПВП, причем их риск увеличивается с повышением дозы и продолжительности приема препарата. С учетом этого любые меры, которые могут привести к уменьшению дозы и длительности приема НПВП, могут способствовать снижению таких рисков.

Таким образом, добавление витаминов группы В позволяет уменьшить риск потенциальных серьезных НЯ, связанных с терапией диклофенаком, без увеличения их общей частоты.

Механизмы развития БНС

БНС — частая причина обращения пациентов в учреждения первичной медицинской помощи, однако этиология и патологические механизмы развития данного заболевания еще полностью не изучены. За последние годы значительно расширилось понимание различных ноцицептивных, воспалительных, травматических и нейропатических/механических раздражителей, которые могут принимать участие в патогенезе БНС. Например, боль в пояснице может иметь механическую этиологию в пределах мышечно-скелетной системы, вызывая ноцицептивную боль, но в то же время определенный вклад в развитие заболевания несет раздражение или поражение элементов нервной системы, в результате чего возникает нейропатическая боль [25]. Участие нескольких компонентов довольно распространено в случае БНС, что повлекло за собой возникновение концепции и этиологического термина «смешанная боль» [26]. Сочетание нейропатической и ноцицептивной патогенезов объясняет пользу от применения терапии, которая учитывает различные механизмы развития данного заболевания. Ту же цель преследует комбинация диклофенака и витаминов группы В.

Хорошо известно, что ноцицептивная и воспалительная боль хорошо поддаются лечению диклофенаком, что было показано в экспериментах на животных и в клинических исследованиях. **Витамины группы В проявляют антиноцицептивное действие при болях ноцицептивного и воспалительного генеза, в том числе при использовании в качестве монотерапии и в сочетании с диклофенаком [14-16]; кроме того, они также тормозят аллодиническую реакцию у крыс, возникающую после перевязки спинального нерва [27]. Аллодиния является выражением нейропатической боли гиперчувствительного типа у животных и человека. На модели крыс с перевязкой или пересечением нерва было показано существенное подавление аллодинии на фоне введения витаминов В₁ и В₁₂, а также в меньшей степени витамина В₆.**

Таким образом, витамины В₁ и В₁₂ являются мощными ингибиторами аллодинии у крыс с моделью нейропатической боли. Для объяснения антиаллодинической/аналгетической активности витаминов группы В было предложено несколько фармакологических механизмов, не связанных с их пищевой потребностью. Эти механизмы включают активацию фермента гуанилатциклазы [27] и обратного движения ионов Na⁺ в ганглиях заднего корешка, функционирование которых нарушается под воздействием компрессионного повреждения [32]. Однако диклофенак, который назначали крысам с аллодинией, не усиливал антиаллодинического действия витаминов группы В, а при введении в качестве монотерапии не проявлял антиаллодинического действия [28]. Эти данные подтверждают неэффективность диклофенака для лечения нейропатической боли у человека.

Следовательно, диклофенак обладает преимущественным анальгетическим влиянием в отношении ноцицептивной и

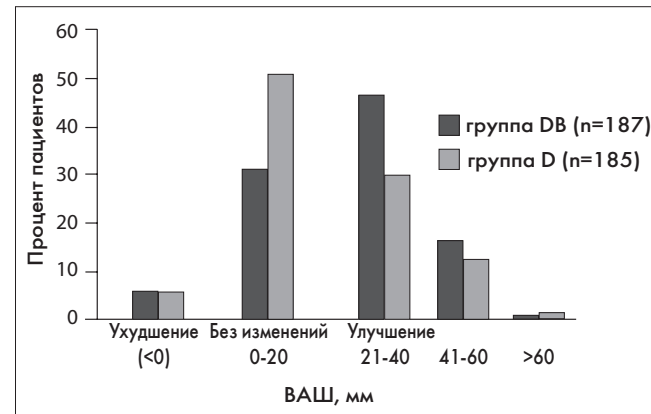


Рис. 1. Изменения оценки по ВАШ от визита 1 до визита 2

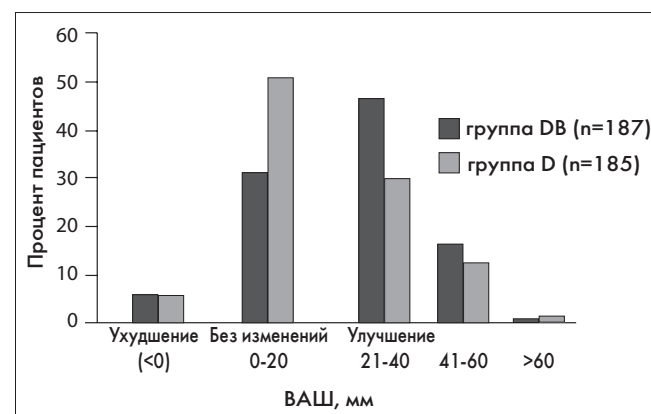


Рис. 2. Изменения показателя теста FFD между визитом 1 и 2

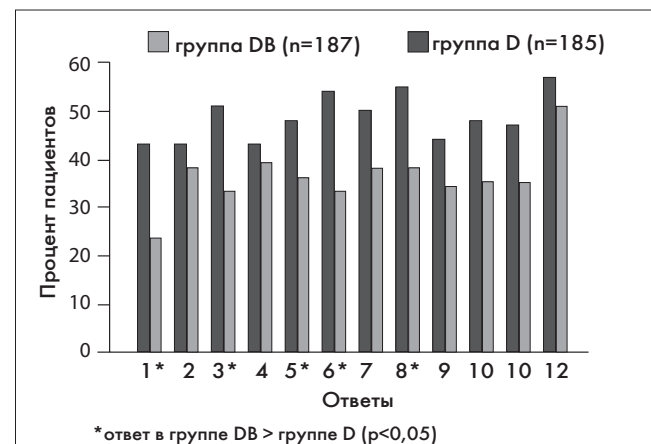


Рис. 3. Процент пациентов, у которых было отмечено улучшение показателей по опроснику PFQ на визите 2

воспалительной боли, в то время как витамины группы В, как правило, тормозят некоторые процессы, связанные с нейропатической болью. **Принимая во внимание это различие механизмов, мы предполагаем, что потенцирование обезболивающего эффекта при комбинировании диклофенака и витаминов группы В, обнаруженное в данном исследовании, может свидетельствовать о том, что у большинства (возможно, у всех) участников исследования с БНС имели место случаи «смешанной боли».** Таким образом, диклофенак и витамины группы В могут проявлять синергическое действие при лечении БНС. Будущие экспериментальные и клинические работы должны быть направлены на расширение доказательств представленных выводов.

Также целесообразным является изучение преимуществ такой терапии у пациентов с хроническим течением БНС, что позволит получить новую информацию о механизме развития нейропатической боли [26, 29].

Выводы

В исследовании с участием 372 больных было показано, что комбинация диклофенака с витаминами В₁, В₆ и В₁₂ имеет более выраженный обезболивающий эффект по сравнению с монотерапией диклофенаком в отношении начала наступления эффекта и удовлетворенности лечением пациентами после 3 и 5 дней терапии.

Поскольку БНС является многогранным синдромом, лечение одним препаратом, таким как диклофенак, не может принести достаточной анальгезии или может потребовать более длительного периода для достижения желаемых результатов. Комбинация диклофенака с витаминами группы В позволяет повысить эффективность, сократить длительность лечения и таким образом снизить риск потенциальных НЯ.

Литература

- Van Tulder M.W., Koes B.W. Low back pain and sciatica, Clin Evid 2001; 6: 0-19
- Breivik H., Callett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J. Pain: 2006; 10: 287-333.
- Manek N., MacGregor A.J. Epidemiology of low back disorders. Curr Opin Rheumatol 2005; 17 (2): 134-140
- European Guidelines for the management of acute non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J. 2006; 15 (Suppl. 2): 169-191.
- Sweetman S.C. Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edn. London: Pharmaceutical Press, 2007.
- Brune K., Hinz B. Nichtopioidanalgetika. In: Zenz B., Jurna I., Lehrbuch der Schmerztherapie. 2. Aufl. Stgt Wiss-Verlag-Ges, 2001. ISBN 3-8047-1805-1.
- Hinz B., Brune K. Schmerztherapie mit antipyretischen Analgetika. Der Orthopade 2007; 36: 23-31.
- Steinmeyer J., Kontinen Y.T. Oral treatment options for degenerative joint disease – present and future. Adv Drug Deliv Rev 2006; 58: 168-211.
- Ortiz M.L., Castaneda-Hernandez G., Rosas R. et al. Evidence for a new mechanism of action of diclofenac: activation of K⁺ channels. Proc West Pharmacol Soc 2001; 44: 19-21.
- Van Tulder M.W., Scholten R.J.P.M., Koes B.W. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Spine 25 2000; 19: 2501-2513.
- Koes B.W., Van Tulder M.W., Peul W.C. Diagnosis and treatment of low back pain. BMJ 2006; 332: 1430-1434.
- Roelofs P.D.D.M., Deyo R.A., Koes B.W., Scholten R.J.P.M., Van Tulder M.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
- Strumpf M., Linstedt U., Wiebalek A. et al. Medikamentöse Therapie bei Rückenschmerzen. Schmerz 2001; 15 (6): 453-460.
- Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. Neurosci Lett 1989; 101: 95-100.
- Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R., Teran-Rosales F. et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. J Pharmacol Toxicol Meth 1999; 42 (1): 73-77.
- Rocha-Gonzalez H.J., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. Proc West Pharmacol Soc 2004; 47: 84-87.
- Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M.W. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. Klin Wochenschr 1990; 68: 116-120.
- Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced need for diclofenac with concomitant B-vitamin therapy; results of a double-blind clinical study with reduced diclofenac-dosage (75 mg diclofenac vs 75 mg diclofenac plus B-vitamins daily) in patients with acute lumbago. Klin Wochenschr 1990; 68: 107-115.
- Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Verkürzung der Diclofenac-Therapie durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Diclofenac 50 mg gegen Diclofenac 50 mg plus B-vitamine, bei schmerzhaften Wirbelsäulenerkrankungen mit degenerativen Veränderungen. Z. Rheumatol 1988; 47: 351-362.
- Koch E.M.W., Ehrhardt A., Der Beitrag von B-vitaminen in der Therapie von Wirbelsäulensyndromen. In: Rietbrock N. (Hrsg.), Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine. Darmstadt; Steinkopff Verlag, 1991.
- Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-vitamine. Rheuma, Schmerz & Entzündung 1986; 8: 22-30.
- Langmann M.J., Weil J., Wainwright et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet, 1994; 343: 1075-1078.
- Ackermann H. Biometrische Analyse von Stichproben (BIAS), Version 8.4; 2008-08-16 Epsilon Verlag, Hochheim Darmstadt.
- Sachs L. Angewandte Statistik. 7. Auflage 1992, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN 3-540-52085-6.
- Audette J.F., Emenike E., Meleger A.L. Neuropathic low back pain. Gurr Pain Headache Rep 2005; 9: 68-77.
- Baron R., Binder A. Wie neuropathisch ist die Lumboischialgie? Der Orthopade 2004; 33: 568-575.
- Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R. et al. Thiamin and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats. Pharmacology 2006; 77(2): 53-62.
- Granados-Soto V., Sanchez-Ramirez G., La Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallostatic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. Proc West Pharmacol Soc 2004; 47: 92-94.
- Freyhagen R., Baron R., Toile T. et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). Curr Med Res Opin 2006; 22: 529-537.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006; 296: 1633-1644.
- Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol Suppl, 1999; 56: 18-24.
- Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. Anesthesiology 2009; 110: 387-400.

Статья печатается в сокращении.

Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Current Medical Research & Opinion, 2009; 25 (11): 2589-2599

Информация от компании «Мефа» (Швейцария):

Нейрорубин – единственный комплекс витаминов группы В (В₁ + В₆ + В₁₂), содержащий В₁₂ – 1000 мкг, как в таблетках, так и в ампулах¹

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки²
- Усиливает синтез пуринов и пиримидинов (ДНК), липопротеидов³
- Уменьшает высвобождение глутамата²

Восстанавливает миелиновую оболочку, ускоряет регенерацию нервов, предотвращает гибель нейронов вследствие «глутаматного удара»⁴

АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ (противоболевое)^{2,4}

- Усиливает действие норадреналина и серотонина
- Тормозит высвобождение глутамата
- Ингибирует болевые ответы по нисходящим путям
- Подавляет болевые ответы в заднем роге СМ и зрительном бугре

Уменьшает невропатическую и скелетно-мышечную боль⁶

- Только высокие дозы витаминов группы В оказывают антиноцицептивное действие^{2,4}
- Антиноцицептивное действие витаминов В₁, В₆ доказано только в комбинации с высокими дозами витамина В₁₂⁵

1. «Комплекс» под редакцией члена АМН Украины, проф. В.Н. Коваленко и проф. А.П. Викторовой. «Морск», 2009 год. 2. В.И. Маев и др. «В-эссенциальная терапия при невропатической боли». «Здоровье Украины», июнь 2010 года, стр. 3-4. 3. J. Neuro Sci. 2005 Jun 15;23(12):2193-7. Vitamin B₁₂, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. Miller A, Korem M, Almqvist R, Galbooz Y. Division of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Center, Carmel Medical Center, Haifa 34362, Israel. 4. Schmerz. 1999 Apr 20;12(2):136-41. [Analgesic and analgesic-potentiating action of B vitamins]. 5. J. Medicinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar. 6. Mibielli MA et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: results of a randomized double-blind controlled clinical trial, in parallel group with 372 patients with acute lumbago pain the COLCOR study. Curr Med Res Opin. 2009; 25:2589-96. 6. Инструкция для медицинского применения препарата Нейрорубин-Форте Лактаб.

Нейрорубин содержит В₁₂ (цианокобаламин) 1000 мкг

Состав	Нейрорубин™, раствор для инъекций	Нейрорубин-Форте Лактаб	
В₁	тиамина мононитрат	100 мг	200 мг
В₆	пиридоксина гидрохлорид	100 мг	50 мг
В₁₂	цианокобаламин	1000 мкг	1000 мкг

**Нейрорубин содержит безопасную дозу В₆ (50 мг)**

NB! Высокие дозы В₆ (500 мг/день) оказывают токсическое действие⁶

3

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ**Отношения «врач—пациент» в правовом поле**

На вопросы читателей отвечает сотрудник юридической компании «ИТ-Лекс», специалист в области медицинского права Роман Харченко

Я работаю в больнице, где имеется стационар и поликлиника. Больница имеет 450 койко-мест. Участковые терапевты дежурят в ночное время в стационаре в двух терапевтических отделениях. Оплату им производят не по ставкам основной работы, а как врачам стационара. Каждого врача заставляют писать заявление о совместительстве. Как должны оплачиваться дежурства терапевтов в ночное время?

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и Министерства труда и социальной политики «Об упорядочении и утверждении условий оплаты труда работников учреждений охраны здоровья и учреждений социальной защиты населения» от 5 октября 2005 г. № 308/519 работникам, которые привлекаются к работе в ночное время, производится доплата в размере 35% от почасовой тарифной ставки должностного оклада за каждый час работы в ночное время (п. 3.2.1). В вашем случае при подписании заявления о совместительстве должна производиться оплата за совмещение профессий (должностей) в размере до 50% должностного оклада по основной должности (п. 3.1.1).

В коллективный договор администрация больницы внесла пункт, согласно которому главный врач имеет право переводить сотрудника без его согласия на другое место работы в пределах учреждения, мотивируя свои действия производственной необходимостью. Под последней подразумевается массовый уход в отпуск, неуклонность кадров. Правомочны ли такие действия администрации?

Во-первых, согласно ст. 32 Трудового кодекса Украины перевод на другое место работы на том же предприятии, учреждении или организации, а также перевод на работу на другое предприятие, учреждение или организацию или в другую местность допускается только при согласии работника. Во-вторых, администрация больницы не правомочна самостоятельно в одностороннем порядке вносить подобные изменения в коллективный договор. Так, в соответствии со ст. 14 Закона Украины «О коллективных договорах и соглашениях» изменения и дополнения к коллективному

договору могут вноситься только по взаимному согласию сторон. Такими сторонами являются администрация больницы и профсоюз, который обязан защищать права работников.

Каким юридическим документом регламентируются отсрочка интернатуры и сроки, в течение которых можно ее не проходить с сохранением права на нее? Чем руководствуется Главное управление государственной службы и медицинских кадров Министерства здравоохранения Украины при выдаче разрешения на прохождение интернатуры?

В соответствии с п. 2.5 приказа МОЗ выпускники высших медицинских (фармацевтических) учебных заведений, которые по уважительным причинам не могут своевременно (с 1 августа текущего года) приступить к учебе в интернатуре, обязаны до 15 августа сообщить об этом в Главное управление государственной службы и медицинских кадров Министерства здравоохранения Украины, в Министерство здравоохранения Автономной Республики Крым, управление здравоохранения областной, Киевской, Севастопольской городских госадминистраций, областное, Киевское или Севастопольское ВО «Фармация», санитарно-эпидемиологические станции гг. Киева и Севастополя соответственно.

По условиям п. 2.6 того же приказа выпускники высших медицинских (фармацевтических) заведений, которые прибыли на учебу в интернатуру с опозданием, должны предоставить документы, объясняющие причину опоздания. По результатам рассмотрения этих документов принимается решение о допуске к дальнейшей учебе в интернатуре. Если выпускник без уважительных причин не приступил к учебе до 1 сентября, он не допускается к прохождению интернатуры. В этом случае он может быть зачислен в интернатуру с начала следующего учебного года с разрешения Главного управления государственной службы и медицинских кадров Министерства здравоохранения Украины. В случае опоздания на учебу в интернатуру по уважительным причинам (болезнь, несвоевременное заключение трудового договора

выпускником, который имел право самостоятельного трудоустройства) ему может быть продлен срок учебы на срок опоздания. В этом случае выпускник направляется в Главное управление государственной службы и медицинских кадров Министерства здравоохранения Украины для решения вопроса. В приказе МЗ от 19.09.1996 г. № 291 не указано, сколько раз можно откладывать прохождение интернатуры, поскольку дисциплинарные вопросы регулируются внутренними положениями Главного управления государственной службы и медицинских кадров Министерства здравоохранения Украины (рассматриваются и решаются индивидуально).

В соответствии с п. 6.3 вышеупомянутого приказа отчисление из интернатуры осуществляется за невыполнение учебного плана и программы; за нарушение правил внутреннего трудового распорядка; за пропуск занятий (в т. ч. и по уважительным причинам, если врач/провизор-интерн пропустил более трети занятий на кафедре); по неадекватности. Отчисление врача/провизора-интерна осуществляется в соответствии с приказом ректора высшего учебного заведения. В соответствии с п. 6.4 приказа МОЗ Украины от 19.09.1996 г. № 291 восстановление в интернатуре возможно только для лиц, которые были освобождены по уважительным причинам (по состоянию здоровья), и осуществляются на основании письменного заявления на имя министра здравоохранения Автономной Республики Крым, начальника управления здравоохранения областной, Киевской, Севастопольской городской госадминистраций, главного государственного санитарного врача области, гг. Киева и Севастополя, областного, Киевского и Севастопольского ВО «Фармация» при условии зачисления врача (провизора), который восстанавливается в интернатуру, на должность врача/провизора-интерна.

Подготовила **Виктория Куриленко**

Уважаемые читатели! Свои вопросы в рубрику «Юридическая консультация» отправляйте по адресу: zu@health-ua.com.