

И.А. СТРОКОВ, к.м.н., О.О. ДРОКОНОВА, к.м.н., Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, к.м.н.,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ В СПИНЕ

ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В И НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

В статье освещаются подходы к лечению боли в спине. Представлены данные доказательной медицины относительно эффективности нестероидных противовоспалительных средств и витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли.

Ключевые слова: дорсалгия, ноцицептивная боль, невропатическая боль, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак, витамины группы В, тиамин, тиридоксин, цианкобаламин

Боли в спине, несмотря на огромное количество исследований по этому вопросу, продолжают оставаться одной из основных проблем современной медицины. По распространенности боли в спине занимают второе место после простудных заболеваний: так, по данным немецких врачей, хотя бы один эпизод болей в спине (дорсалгии) возникал у 85,5% опрошенных людей [1]. Изучение эпидемиологии болей в спине показывает, что в различных странах частота хронической дорсалгии составляет от 35 до 55%, причем основной локализацией является пояснично-крестцовая область. Арсенал фармакологических, физиотерапевтических, мануальных, остеопатических и хирургических методов лечения болей в спине необычайно широк. Существует большое количество различных алгоритмов лечения болей в спине, зачастую существенно отличающихся друг от друга. Боли в спине являются междисциплинарной проблемой, т. к. их причиной могут являться заболевания различного профиля. Боли в спине возникают при многих соматических заболеваниях (почки, печень), патологии органов малого таза. Еще одной особенностью болей в спине является необычно высокая частота сочетаний ноцицептивной и невропатической (смешанной) боли, хотя корешковая компрессия встречается не более чем в 10% случаев.

В подавляющем большинстве боли в спине являются неспецифическими, т. е. обусловленными ноцицептивной афферентацией от различных структур позвоночника, суставов, связок, вследствие развития воспалительных изменений и отека и вторичными мышечно-тоническими изменениями. Вместе с тем применение различных опросников по выявлению невропатического характера болевого синдрома у больных с хроническими болями в спине показало необычно высокий процент (более 40%) больных с признаками невропатической боли [2].

Решение вопроса о методах лечения больного, обратившегося с жалобами на боли в спине, зависит от причины

формирования болей. При ноцицептивных неспецифических болях в спине используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики, миорелаксанты, витамины группы В, лечебную физкультуру и массаж, локальное введение кортикостероидных препаратов, когнитивно-поведенческую терапию, изредка слабые опиоиды. При несомненном вовлечении в патологический процесс фасеточных суставов возможно использование радиочастотной денервации. Наличие невропатического компонента позволяет в некоторых случаях включить в схему лечения антидепрессанты и антиконвульсанты [3].

При болевых синдромах, связанных с компрессией нервного корешка грыжей диска, предпочтение на первых этапах отдается консервативной терапии. В случаях, когда имеются абсолютные показания для проведения хирургического лечения (синдром конского хвоста, анестезия в околоанальной или генитальной области, нарушение тазовых функций, наличие парезов мышц), откладывать проведение декомпрессивной операции не следует. При отсутствии абсолютных показаний для оперативного вмешательства вопрос о целесообразности его применения решается совместно врачами неврологом и нейрохирургом и самим больным. В подавляющем большинстве случаев этот вопрос возникает при неэффективности консервативного лечения, что бывает не часто.

Особое внимание при анализе анамнеза и клиники у больных с болями в спине следует обращать на т. н. «красные флажки», т. е. необычные проявления и клинику болевого синдрома: появления болей впервые в пожилом возрасте, усиление болей ночью и в положении лежа, повышение температуры, наличие в анамнезе травмы позвоночника, онкологических заболеваний, туберкулеза, более широкое вовлечение в патологический процесс нервной системы, например выявление симптомов поражения спинного мозга и т. д. Наличие «красных флажков» заставляет проводить более тщательное обследование больных с целью исключения специфической природы болей в спине.

Золотым стандартом при лечении ноцицептивных болей в спине является препарат диклофенак, относящийся к группе НПВП. Эффекты диклофенака в отношении болевого

синдрома и воспалительного процесса связаны с его способностью угнетать фермент циклооксигеназу (ЦОГ). ЦОГ влияет на превращение арахидоновой кислоты в простагландины, которые отвечают за формирование воспаления и боли. К настоящему времени синтезировано большое количество НПВП, обладающих различным действием на изоферменты циклооксигеназы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В исследованиях обезболивающего и противовоспалительного эффекта этих препаратов их всегда сравнивают с диклофенаком. Если говорить о побочных эффектах НПВП, то развитие желудочно-кишечных осложнений связано в основном с селективными блокаторами ЦОГ-1, а селективные блокаторы ЦОГ-2 могут вызывать сердечно-сосудистые нарушения [4, 5]. В линейке НПВП, оценивающей селективность действия препарата на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, диклофенак занимает среднее положение. Обезболивающий эффект диклофенака на периферическом уровне связан с его способностью уменьшать воспалительный процесс и соответственно снижать уровень аллогенов воспаления. ЦОГ содержится и в структурах ЦНС, что может определять центральный механизм обезболивающего эффекта диклофенака, возможно, через опиоидергические системы ЦНС [6].

Вопрос о способности витаминов группы В уменьшать ноцицептивную и невропатическую боль долгое время оставался открытым, и их эффективность при болях в спине объясняли плацебо-эффектом. В российских клинических рекомендациях для врачей общей практики по диагностике и лечению неспецифических болей в спине витаминотерапия даже не рассматривается, т. к. с точки зрения авторов доказательность эффекта терапии отдельными витаминами или комплексом витаминов группы В при болях недостаточна [3]. Не обсуждается, исходя из тех же позиций, терапия болей в спине витаминами группы В и в книге Е.В. Подчуфаровой и Н.Н. Яхно «Боль в спине» [7], хотя практические врачи в нашей стране широко используют витамины группы В для лечения различных периферических болевых синдромов, в т. ч. болей в спине. Эффект пиридоксина и кобаламина при болях в спине хорошо известен клиницистам и других стран. Витамин В₁₂ применяется в различных странах, например в Германии, для лечения боли в спине с 1950 г.

Исследования последних лет сформировали серьезную доказательную базу, подтверждающую обезболивающий эффект витаминов группы В, при ноцицептивной и невропатической боли, что позволяет более детально рассмотреть возможности использования витаминов группы В для лечения болей в спине.

Витамины группы В (нейротрофические витамины) оказывают большое влияние на нормальную функцию нервных волокон. Тиамин, локализующийся в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках и поддерживает нормальную функцию аксоплазматического тока. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в аксонах, участвует в биосинтезе многих медиаторов и, как показано в последние годы, оказывает антиоксидантное

Рег. удостов. ЛС-002517 от 29.11.2011

НЕЙРОДИКЛОВИТ

ДИКЛОФЕНАК+ВИТАМИНЫ В1, В6, В12

капсулы с модифицированным высвобождением №30

- * невралгии и невриты
- * воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника
- * острый подагрический артрит



снижение лечебной дозы диклофенака и сроков лечения (за счет синергизма: диклофенак + витамины группы В) **

начало лечения → 1 капсула* 3 раза в день

поддерживающая терапия → 1 капсула* 1-2 раза в день

** 1. H.I.Rocha, Gonzalez et al – Proc West Pharmacol Soc., 2004; G.Vetter et al – Z Rheumatol., 1988; 2. G.Bruggemann et al - Klin Wochenschr., 1990; A.Kuhlwein et al - Klin Wochenschr., 1990; 3. DOLOR- study 2009;

* Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата

Производитель:

Ланнахер Хайльмиттель ГмБХ, Австрия

Владелец Рег. удост.: ООО «ВАЛЕАНТ», г. Москва, Шаболовка, 31, стр. 5

действие [8]. Кроме того, комбинация различных витаминов пиридоксина улучшает эндоневральный кровоток, угнетая агрегацию тромбоцитов [9]. Кобаламин участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина, что очень важно для различных компрессий нервов и корешков, когда преимущественно развивается демиелинизация.

Первым этапом подтверждения действия каких-либо препаратов на болевой синдром являются экспериментальные исследования. Витамины группы В оказывают отчетливое выраженное влияние на ноцицептивную боль. В эксперименте с «воспалительной» моделью ноцицептивной боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ или только при приеме витаминов группы В. Показано, что комбинации В₁, В₆ и В₁₂ оказывают антиноцицептивный эффект, что обусловлено воздействием комбинации витаминов группы В на синтез и эффекты аллогенов воспаления [16]. В другом эксперименте также изучали действие тиамин на воспалительную боль. Тиамин значительно уменьшал ноцицептивную боль, сопровождающуюся тактильной аллодинией [17]. В эксперименте на мышцах выявлено, что тиамин дозозависимо уменьшает острую и хроническую ноцицептивную воспалительную боль [18].

В экспериментальных исследованиях был также выявлен отчетливый антиноцицептивный эффект отдельных витаминов группы В и их комплексов при невропатической боли. Основными моделями невропатической боли в эксперименте являются сдавление различных нервных структур и наложение тугой лигатуры на сенсорные афференты, идущие к дорзальному ганглию или заднему рогу спинного мозга (невропатия Чанга). В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В₁₂ (73% случаев) и тиамина (58% случаев). Одновременное введение тиамина или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев) [11]. При сдавлении дорзального ганглия или наложения лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины В₁, В₆ и В₁₂ уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов В вызывали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем комбинация витаминов группы В оказывала синергический эффект при обеих моделях невропатической боли [10]. На аналогичной экспериментальной модели невропатической боли показано, что тиамин и цианокобаламин могут значительно уменьшать боль [12]. Действие витамина В₁₂ на невропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок, но этим действием не обладает в должной мере диклофенак, который не является препаратом для лечения невропатической боли [13].

Исследовано влияние витаминов группы В на активность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы. В эксперименте тиамин дозозависимо уменьшал вызванную компрессией дорзального ганглия температурную гипералгезию и уменьшал гипервозбудимость нейронов дорзального ганглия преимущественно в нейронах малого размера, нормализуя ток ионов натрия [19]. В эксперименте показано, что активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва на фоне инфузий витамина В₆ и комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ дозозависимо уменьшается. Инфузии витамина В₆ и В₁₂ в большей степени уменьшали возбудимость ноцицептивных нейронов заднего рога, чем витамин В₁. Несколько повторных инфузий более эффективны, чем однократное введение комплекса витаминов группы В [14]. Витамин В₁₂ способен уменьшать высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалах ЦНС [15].

■ Результаты экспериментальных и клинических исследований применения витаминов группы В при ноцицептивных и невропатических болях подтверждают, что витамины В₁, В₆, В₁₂ и содержащие их комплексные препараты оказывают выраженный антиноцицептивный эффект

Вторым этапом подтверждения противоболевой эффективности различных препаратов является проведение клинических исследований. В 1992 г. при лечении комплексом витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин) в течение 3 нед. 1 149 пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями, мононевропатиями, отмечено значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69% случаев [20]. В обзоре работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов В (В₁, В₆, В₁₂) I. Jurna, в 1998 г. проанализировав имевшиеся к тому времени экспериментальные и клинические исследования, пришел к выводу, что лечение витаминами группы В способно уменьшить как скелетно-мышечные, так и корешковые боли в спине. В контролируемом исследовании эффективности лечения в/м инъекциями витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг в течение 10 дней 60 пациентов с хроническими поясничными болями и компрессионными радикулопатиями отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), по сравнению с плацебо, при том, что исходная интенсивность боли была более 60 мм [22]. При сравнении эффективности парентерального введения витамина В₁₂ и нортриптилина в двух группах по 50 больных с болевой диабетической полиневропатией выявлено, что витамин В₁₂ более эффективно уменьшал жгучие и стреляющие боли, парестезии и ощущение холода [23].

Экспериментальные и клинические исследования действия витаминов группы В при ноцицептивных и невропатических болях подтверждают, что витамины группы В оказывают выраженный антиноцицептивный эффект.

ческих болях позволяют считать, что у отдельных витаминов этой группы (В₁, В₆, В₁₂) и содержащих их комплексных препаратов витаминов группы В имеется отчетливый антиноцицептивный эффект.

Особое внимание в клинических исследованиях было уделено совместному применению НПВП и комплекса витаминов группы В при болях в спине, причем использование витаминов рассматривалось как адьювантная терапия [21]. Основным вопросом, который рассматривался в этих исследованиях, была способность витаминов группы В сократить срок использования диклофенака за счет синергического воздействия на боль, чтобы уменьшить его побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт. Эффективность витаминов группы В как адьювантной терапии при применении для лечения болей в спине диклофенака изучали в Германии и России и отметили хорошие результаты при одновременном применении НПВП и комплекса витаминов группы В [27]. Комбинированная терапия диклофенаком и витаминами группы В более выражено уменьшала боли в спине, чем монотерапия любым из этих препаратов, однако монотерапия витаминами группы В отличалась лучшей переносимостью и безопасностью [24]. В исследовании О.С. Левина и И.А. Мосейкина оценивали краткосрочную и долгосрочную эффективность комплекса витаминов группы В у относительно гомогенной группы больных с дискогенной радикулопатией [26]. Одной группе пациентов проводилось лечение диклофенаком, а другой группе комбинацией диклофенака и комплекса витаминов группы В (10 инъекций, а затем пероральный прием в течение 2 нед.). Диклофенак вводили инъекционно в течение 10 дней (75 мг/день), затем назначали прием препарата внутрь. На фоне комбинированной терапии выраженный обезболивающий эффект наблюдался чаще

(49% против 43%), отмечалось более быстрое снижение интенсивности спонтанных болей и увеличение подвижности. Опрос больных через 3 мес. показал, что болевой синдром отсутствовал или был минимальным у 63% больных из группы комбинированной терапии и у 50% больных из группы получавших только диклофенак.

В связи с вышеизложенными данными представляла интерес разработка препарата, содержащего комбинацию диклофенака и витаминов группы В. Такой препарат (Нейродикловит), содержащий 50 мг диклофенака, 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксин гидрохлорида и 0,25 мг цианокобаламина, был создан и получил широкое применение для лечения болей в спине. В исследовании Я.Б. Юдельсона с соавторами Нейродикловит в дозе 1 капсула 2 раза в день в течение 14 дней был применен у 50 больных с хроническими болями в спине. Нейродикловит достоверно уменьшал интенсивность болевого синдрома при оценке по ВАШ. По данным опросника Роланда-Морриса, улучшились функция ходьбы, самообслуживание и выполнение рутинной работы по дому. Исследование показало эффективность и безопасность лечения Нейродикловитом и безопасность его использования, т. к. только у 2 пациентов за время лечения на протяжении 2–3 дней отмечались неприятные ощущения в эпигастральной области, но эти пациенты страдали хроническим гастритом с периодическими обострениями [25].

Резюмируя имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные о патогенетическом действии и клинической эффективности диклофенака в сочетании с комбинацией витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), можно сделать заключение о целесообразности ее применения в виде препарата Нейродикловит при болях в спине.



ЛИТЕРАТУРА

- Schmidt C, Raspe H, Pfingstein M, et al. Back pain in the German adult population. *Spine*, 2007; 37:2005-2011.
- Fraynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. PainDetect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22:1911-1920.
- Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. М.: ООО «КомплектСервис», 2008.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. *РМЖ*, 2001; 7-8:265-270.
- Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, 2006; 116:4-15.
- Bjorkman RL, Hedner T, Hallman KM, et al. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. *Brain Res*, 1992; 1-2:66-73.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010.
- Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*, 2009; 14 (1):329-351.
- Kobzar G, Mardia V, Rätsep I, et al. Effect of vitamin B(6) vitamers on platelet aggregation. *Platelets*, 2009; 20:120-124.
- Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss. *Pain*, 2005; 114:266-277.
- Caram-Salas NL, Reyes-García G, Medina-Santillán R, et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology*, 2006; 77 (2):53-62.
- Mixcoatl-Zecuatl T, Quinonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL, et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2008; 30:431-441.
- Granados-Soto V, Sánchez-Ramírez G, La-Torre MR, et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*, 2004; 47:92-94.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.