

## РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДИКЛОФЕНАКА С ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В В ЛЕЧЕНИИ ДОРСОПАТИЙ

*Бадалян О.Л., Савенков А.А. Рациональное применение комбинированных препаратов диклофенака с витаминами группы В в лечении дорсопатий. РМЖ. 2015; 12:699.*

### **Дефиниция, эпидемиология, патогенез, клиническое течение дорсопатий**

Облегчение страданий больного, купирование боли всегда относилось к важнейшим медицинским приоритетам. В настоящее время боль считается серьезным фактором, ухудшающим качество жизни. В частности, проблема боли в спине представляется чрезвычайно актуальной, поскольку в тот или иной период жизни ее испытывают большинство жителей Земли. При этом 70% из них по крайней мере один раз в жизни утрачивают трудоспособность по данной причине. Пик жалоб на боли в спине приходится на период «расцвета» – зрелый, трудоспособный возраст от 30 до 45 лет.

Около 20% взрослого населения страдают от периодически повторяющихся болей в спине длительностью от 3 дней и более. Обычно такой эпизод оказывается относительно кратковременным, однако у 30% пациентов в последующем развивается хронический болевой синдром, который может служить причиной длительной нетрудоспособности [1, 13]. Это междисциплинарная проблема, поскольку в клинической картине целого ряда различных заболеваний имеет место такой синдром.

Существует мнение о том, что вертеброгенные неврологические поражения вообще – самые распространенные хронические заболевания человека [Попелянский Я.Ю., 1989]. На самом деле они действительно являются по крайней мере одной из самых частых причин нетрудоспособности. Обострение данного заболевания составляет 32–161 день на 100 работающих в год, что ведет к значительным экономическим потерям во всем мире.

Дорсопатии – группа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, ведущим симптомокомплексом которых является боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии [1, 5]. Также для обозначения болей в спине употребляется термин «дорсалгии». Основной симптом при дорсалгиях – появление выраженной боли, связанной с раздражением нервных окончаний, расположенных в мягких тканях позвоночника [2].

Самой частой причиной дорсопатий является остеохондроз позвоночника. Сам термин «остеохондроз» был предложен в 1933 г. немецким ортопедом К. Hildebrandt для обозначения инволюционных изменений в опорно-двигательном аппарате.

Остеохондроз позвоночника – дегенеративный процесс в межпозвонковых дисках с последующим вовлечением тел смежных позвонков (развитие спондилеза), межпозвонковых суставов и связочного аппарата позвоночника [3].

Под действием ряда факторов, в частности гравитационного (смещение центра тяжести), динамического (интенсивная динамическая нагрузка на позвоночник), дисметаболического (нарушение трофики тканей) и наследственного (48% населения России имеют предрасположенность к развитию остеохондроза) в одном или нескольких позвоночных двигательных сегментах возникает воспаление, которое клинически проявляется болью и некоторым ограничением движений. Однако следует отметить, что отсутствует зависимость между выраженностью рентгенологических данных и клинической картиной заболевания. Так, по данным литературы, до 50% больных с выраженными изменениями в позвоночнике на рентгенограммах не испытывают болей в спине.

На первом месте по частоте встречаемости стоят поражения пояснично-крестцового (60–80%), на втором – шейного (около 10%) отдела позвоночника. Клинически остеохондроз позвоночника проявляется в виде рефлекторного (встречается в 90% случаев) и компрессионного (выявляется в 5–10% случаев) синдрома.

По механизму развития боль в спине может быть ноцицептивной, невропатической, психогенной и смешанной. В подавляющем большинстве случаев боль в спине имеет ноцицептивный характер и связана с раздражением болевых рецепторов мышц, суставов или связок. При вовлечении в патологический процесс нервного корешка или ганглия возникает невропатическая боль. Однако необходимо помнить, что признаки поражения спинномозговых корешков выявляются лишь у 5% больных с болью в спине. По характеру течения выделяют острую боль, разрешающуюся в течение 6 нед., подострую, продолжающуюся от 6 до 12 нед., и хроническую – сохраняющуюся более 12 нед. [1].

Высокая частота поражений поясничного отдела позвоночника обусловлена особенностями его биомеханики – большим объемом движений, осуществляемых в различных плоскостях, значительными физическими нагрузками, приходящимися на позвонки и диски в этой области, что существенно ускоряет дегенеративные процессы. Из этого следует, что дегенеративные изменения в позвоночнике – это лишь начало сложного каскадного процесса. На различных этапах дегенеративного процесса в позвоночнике ведущую роль в развитии болевого синдрома играют различные факторы: грыжа диска, нестабильность или блокада позвоночно-двигательного сегмента, артроз фасеточных суставов и стеноз позвоночного канала. В каждом из этих случаев болевой синдром имеет клиническое своеобразие, различную временную динамику, разный прогноз и требует особого подхода к лечению [5].

Рефлекторные синдромы возникают вследствие раздражения болевых рецепторов (ноцицепторов) задней продольной связки в результате реализации одного или нескольких патологических факторов и сопровождаются рефлекторной блокировкой соответствующего позвоночного двигательного сегмента за счет напряжения мышц (в частности, поперечнополосатых) с созданием мышечного «корсета». Однако мышечный спазм приводит к усилению стимуляции ноцицепторов самой мышцы, вследствие чего спазмированная мышца становится источником дополнительной ноцицептивной импульсации (так называемый порочный круг «боль – мышечный спазм – боль»).

Вместе с тем в настоящее время отмечается очевидная гипердиагностика остеохондроза позвоночника как основной причины болевого синдрома. Так, обычно недооценивается роль миофасциальных синдромов (прежнее название «миозит» или «миалгия») в происхождении боли, хотя страдают ими от 35% до 85% населения. Суть миофасциального болевого синдрома заключается в том, что мышца страдает первично, а не вслед за морфологическими или функциональными нарушениями в позвоночнике. В патологический процесс может вовлекаться любая мышца или группы мышц.

Одна из наиболее частых причин формирования миофасциального болевого синдрома – острое перерастяжение самой мышцы при выполнении «неподготовленного» движения. Обычно больной точно помнит, какое движение или действие вызвало появление боли. Однако он может развиваться на фоне предшествующих рефлекторных мышечно-тонических синдромов, осложняя их течение.

Для постановки диагноза миофасциального болевого синдрома необходимо выявить следующие клинические признаки:

- при пальпации мышца спазмированная;

- на фоне спазмированной мышцы четко определяются зоны еще большего болезненного мышечного уплотнения;
- в пределах спазмированной мышцы выявляются активные триггерные точки, отличающиеся особой болезненностью.

При надавливании на активные триггерные точки боль ощущается не только в самой точке, но и иррадирует в отдаленные от этой точки зоны – зоны отраженных болей (иррадиирующая боль). Отличить миофасциальные боли от корешковых можно с помощью простого теста. Надо попросить больного начертить линию (например, на ноге) соответственно локализации боли, которую он чувствует. При корешковой боли больной четко определит «маршрут», чего не наблюдается при миофасциальном болевом синдроме. В зависимости от «маршрута» можно определить, какой корешок страдает.

Важное диагностическое значение при заболеваниях позвоночника имеет рентгенологическое исследование. Однако наиболее информативным методом диагностики дорсопатий (позволяющим проводить исследования спинного мозга) является магнитно-резонансная томография [4].

Дорсопатии могут протекать в острой (до 3 нед.), подострой (3–12 нед.) и хронической форме (более 12 нед. или 25 эпизодов в год). При этом, по данным ряда исследователей, в 80% случаев острые боли регрессируют самостоятельно или в результате лечения в течение 6 нед., однако в 20% случаев они принимают хроническое течение.

### **Терапия, история вопроса, механизм действия**

С учетом многокомпонентности болевого синдрома (ноцицептивный, нейропатический, психогенный компоненты боли) и варианта течения заболевания терапия должна быть комплексной и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Определение верного алгоритма ведения пациента с болью является залогом успешного лечения. Формирование правильного двигательного стереотипа, ограничение нагрузки в острый период, использование временной иммобилизации, поддержание эмоционального фона пациента, адекватная лечебная гимнастика препятствуют хронизации болевого синдрома, формированию болевого поведения и способствуют скорейшему выздоровлению [3].

В первую очередь необходимо принять меры по уменьшению или купированию болевого синдрома. При выборе медикаментозного лечения следует учитывать возраст пациента, сопутствующую патологию и ее медикаментозную коррекцию в настоящее время, эффективность и безопасность препарата, наличие побочных эффектов, фармакоэкономические показатели [2].

Лечение дорсопатий проводится с учетом формы заболевания и варианта его течения и включает медикаментозные, немедикаментозные (в т. ч. физиотерапевтические) и оперативные методы терапии. В остром периоде назначается постельный режим на протяжении 5–7 дней [2, 6, 7].

В постели больной принимает защитную (анталгическую) позу. С целью ограничения подвижности в пораженном отделе позвоночника рекомендуются иммобилизирующие ортезы. Однако носить их не следует длительное время, т. к. ортезы могут способствовать гипотрофии мышц и развитию остеопороза.

Одним из компонентов комплексного лечения является назначение обезболивающих средств. Для лечения боли малой интенсивности используют различные неопиоидные анальгетики. В большинстве случаев необходимо назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые представляют собой

патогенетические средства лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением.

В 1966 г. в лаборатории компании «Гейги» для создания молекулы с необходимыми противовоспалительными параметрами было синтезировано более 200 аналогов 0-аминоуксусной кислоты, среди которых наиболее подходящие результаты показал диклофенак натрия – натриевая соль 0-[(2,6 дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты. Противоболевой эффект диклофенака обусловлен несколькими механизмами, основным из которых является подавление циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины – медиаторы воспаления, боли, лихорадки [3].

В начале 90-х гг. XX в. были открыты две изоформы фермента ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, боли, лихорадки) связывают с ингибцией ЦОГ-2, а развитие побочных реакций (главным образом в виде поражения желудочно-кишечного тракта – ЖКТ) – с подавлением синтеза ЦОГ-1 [5].

Однако существует ряд исключений из данного правила. Было показано, что ЦОГ-1 также может играть определенную роль в развитии воспалительного процесса. ЦОГ-1 вместе с ЦОГ-2 вырабатывается синовиальной оболочкой сустава у больных ревматоидным артритом [5]. Вероятно, с этим связана меньшая эффективность селективных ЦОГ-2 при некоторых болевых синдромах. Последние исследования обнаружили повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 [6].

Диклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ, в большей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 у диклофенака меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с чем диклофенак реже вызывает поражение ЖКТ. В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем у неселективных НПВП) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2-ингибиторами (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1. Ингибирование ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений [6]. Такой сбалансированный эффект диклофенака обеспечивает высокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения.

Помимо ингибирования простагландинов выявлены и другие механизмы действия диклофенака. В экспериментальном исследовании было показано, что диклофенак натрия может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [7]. В определенной мере диклофенак натрия может влиять и на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10 [8]. Такое изменение соотношения этих продуктов благоприятствует замедлению секреции противовоспалительных факторов. Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака натрия, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани [9].

Помимо выраженной противовоспалительной активности диклофенак натрия обладает и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление [10]. Он оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. Препарат обладает как центральным, так и периферическим антиноцицептивным воздействием.

Центральная анальгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует то, что этот эффект блокируется налоксоном [11]. Он,

по-видимому, связан с влиянием диклофенака натрия на обмен триптофана. После введения препарата в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений [12]. Локальный антиноцицептивный эффект диклофенака натрия, как предполагается, связан не только с подавлением синтеза простагландинов, поскольку на нескольких экспериментальных моделях болевого синдрома местное применение таких ингибиторов синтеза простагландинов, как индометацин и целекоксиб, в отличие от диклофенака натрия, не позволяло добиться значительного анальгетического эффекта [13]. Периферическое обезболивающее воздействие диклофенака натрия не связано с опиоидным эффектом, поскольку не устраняется налоксоном. В то же время применение соединений, блокирующих образование NO и активацию гуанилатциклазы, подавляло анальгетическое воздействие диклофенака натрия. Подобный эффект давали также ингибиторы различных типов калиевых каналов [13–16]. В культуре клеток мозжечка крысы диклофенак натрия усиливал активность калиевых каналов, повышая выход калия из клетки [17]. Эти результаты позволяют предположить, что периферический антиноцицептивный эффект диклофенака натрия может быть связан с активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием NO и гуанозинцикломонофосфата (цикло-ГМФ).

Таким образом, анальгетический эффект диклофенака может быть обусловлен его воздействием на различные уровни и звенья патогенеза болевого синдрома. Помимо обезболивающего эффекта, связанного со снижением воспаления в зоне повреждения за счет ингибирования простагландинов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), диклофенак может снижать боль, уменьшая воспаление и через другие механизмы (сдерживание миграции лейкоцитов в очаг воспаления, влияние на баланс цитокинов), воздействуя на калиевые каналы на периферическом уровне, а также уменьшать восприятие боли через центральные механизмы (за счет увеличения синтеза предшественника серотонина (триптофана) в мозговой ткани).

Диклофенак – «золотой стандарт» эффективности НПВП, чем объясняют его роль как общепризнанного эталона при изучении терапевтического потенциала и безопасности новых и старых представителей этой терапевтической группы [1, 3].

Апробация диклофенака проведена во всех областях клинического использования НПВП. Его эффективность доказана в ходе хорошо организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ), при этом необходимо отметить, что ни один из существующих НПВП не превосходит по лечебному действию диклофенак.

По данным эпидемиологов, в отношении риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ диклофенак входит в число наиболее безопасных нНПВП (наряду с ибупрофеном и ацеклофенаком). Более того, по сравнению с диклофенаком для имеющих в нашей стране сНПВП лишь в отношении целекоксиба доказано достоверное снижение частоты развития язв и кровотечения из ЖКТ.

Весьма показательны результаты масштабного РКИ MEDAL (n=34 000, продолжительность 18 мес.), в ходе которого изучалась безопасность эторикоксиба – представителя группы сНПВП, а контрольным препаратом был диклофенак. Оказалось, что частота серьезных ЖКТ-осложнений на фоне приема этих двух препаратов не различалась ни по группам в целом, ни у пациентов с относительно низким риском осложнений, составив всего 2,4 эпизода на 1000 больных в год.

Однако суммарная частота ЖКТ-осложнений, прежде всего диспепсии, на фоне приема диклофенака достоверно выше, чем при использовании эторикоксиба, целекоксиба, нимесулида и мелоксикама.

Применение диклофенака ассоциируется с повышением риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, а также развития кардиоваскулярных катастроф. Например, согласно данным крупнейшего метаанализа Р. McGettigan и D. Henry, относительный риск развития инфаркта миокарда при использовании этого препарата составляет 1,4 (1,16–1,7).

Диклофенак способен вызывать серьезные гепатотоксические осложнения, хотя клинически выраженная патология печени возникает достаточно редко. Тем не менее, за период с 1988 по 1991 г. FDA зарегистрировала 180 эпизодов гепатотоксических осложнений, связанных с приемом диклофенака, из которых 7 имели летальный исход. По данным РКИ CLASS, прием диклофенака вызывал существенное повышение трансаминаз – в 5–10 раз чаще, чем при применении цефекоксиба и ибупрофена, – причем у каждого сотого больного это стало причиной прерывания терапии.

Установлено, что данные эффекты являются дозозависимыми, т. е. чем выше доза диклофенака, тем больше риск развития нежелательных лекарственных реакций [6, 8].

В настоящее время, несмотря на широкий спектр существующих НПВП и создание в последние годы нового класса симптоматических противовоспалительных средств (селективные ингибиторы ЦОГ-2), наиболее популярным препаратом среди НПВП был и остается диклофенак натрия.

### **Диклофенак в таблетках**

Таблетированные формы диклофенака выпускаются в различных дозировках. Дозу и способ введения препарата для каждого пациента устанавливают индивидуально с учетом тяжести заболевания. Средняя рекомендуемая доза для взрослых – 100–150 мг/сут. Максимальная суточная доза диклофенака – 200 мг. В относительно легких случаях заболевания, а также для длительной терапии бывает достаточно суточной дозы 75–100 мг. Суточную дозу следует разделить на несколько разовых доз. При необходимости воздействия на ночную боль или утреннюю скованность в дополнение к приему препарата в течение дня можно назначить диклофенак в виде свечей перед сном; при этом суточная доза не должна превышать 150 мг. По достижении клинического эффекта дозу снижают до минимальной, поддерживающей.

Детям в возрасте от 6 до 15 лет (включительно) назначают только таблетки по 25 мг. Суточная доза составляет 0,5–2 мг/кг массы тела (в 2–3 приема, в зависимости от тяжести заболевания).

Подросткам в возрасте от 16 до 18 лет можно назначать таблетки по 50 мг. Таблетки следует запивать большим количеством жидкости, желательнее до еды. Таблетки нельзя делить или разжевывать.

### **Диклофенак в составе комбинированных препаратов для лечения боли**

Существуют также лекарственные формы, в которых диклофенак является одним из основных компонентов. Сочетание нескольких лекарственных препаратов с различными механизмами действия позволяет повысить эффективность лечения.

### **Безопасность**

Диклофенак обладает оптимальным сочетанием анальгезирующего и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью, поэтому при отсутствии противопоказаний может применяться даже на протяжении длительного времени.

Исследования подтвердили, что лечение диклофенаком в достаточно высоких дозах (150 мг) при длительном применении (до 8 мес. и более) хорошо переносилось пациентами [2]. Разумеется, что у диклофенака, как и у любого НПВП, могут быть побочные эффекты и противопоказания. Однако следует отметить, что побочные эффекты, среди которых в первую очередь следует опасаться язвы слизистой ЖКТ, развиваются чаще у лиц с факторами риска.

К факторам риска поражения ЖКТ относятся:

- возраст старше 65 лет;
- язвенная болезнь в анамнезе;
- прием пищи, повышающей желудочную секрецию (острая, жирная, соленая пища);
- большие дозы или одновременный прием нескольких НПВП;
- сопутствующая терапия глюкокортикоидами;
- женский пол, т. к. обнаружена повышенная чувствительность женщин к данной группе препаратов;
- курение;
- прием алкоголя;
- наличие *Helicobacter pylori*.

В связи с этим лечение необходимо начинать с наименьшей рекомендуемой дозы, особенно в группах риска. У лиц, относящихся к группам риска, суточная доза диклофенака не должна превышать 100 мг, предпочтение следует отдавать короткоживущим лекарственным формам диклофенака и назначать его либо по 50 мг 2 р./сут, либо по 25 мг 4 р./сут. Диклофенак нужно принимать после еды. При длительном приеме препарата следует воздержаться от употребления алкоголя, т. к. диклофенак, как и алкоголь, метаболизируется в печени. При появлении жалоб со стороны ЖКТ необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию, а при систематическом приеме диклофенака эту процедуру следует назначать каждые 4–6 мес., т. к. НПВП-гастропатии часто бывают бессимптомными – «немыми».

После внедрения диклофенака в клиническую практику прошло уже более 30 лет. За это время появилось много новых НПВП. Это значительно расширило возможности оказания эффективной помощи больным, поскольку индивидуальная реакция на лечение весьма переменчива. Однако диклофенак в этом лечебном арсенале занимает особое место. Сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и разнообразия лекарственных форм препарата позволяют подобрать оптимальную терапию при широком круге болевых синдромов.

### **Применение комбинированных препаратов диклофенака**

Патогенетически обоснованно применение комбинированных препаратов диклофенака с витаминами B1, B6, B12, которые обладают нейротропной активностью и антигипоксантами действием и широко используются в лечении различных болевых синдромов (Нейродикловит). За счет такой комбинации усиливается обезболивающее и противовоспалительное действие диклофенака и появляется возможность снижения его

терапевтической дозы и соответственно нивелирования его дозозависимых побочных эффектов.

Витамины группы В наиболее востребованы в современной клинической практике. Их разностороннее влияние обусловлено широким спектром фармакодинамических свойств и участием в качестве коферментных форм в большинстве обменных процессов. Так, тиамин (витамин В1) регулирует белковый и углеводный обмены в клетке, влияет на проведение нервного импульса, способствует развитию анальгетического эффекта. Пиридоксин (витамин В6) является кофактором для многих ферментов, действующих в клетках нервной ткани, участвует в синтезе нейромедиаторов [6].

Было показано, что комбинированная терапия (НПВП + витамины группы В) позволила достичь желаемого уровня обезболивания путем применения более низких доз НПВП, что снизило частоту и выраженность нежелательных реакций [4].

Проведен ряд клинических исследований, в которых было показано, что витамины группы В усиливают анальгезию при одновременном их применении с НПВП при острых болях в спине, что может сокращать сроки лечения и уменьшать дозировки НПВП, снижая таким образом риск побочных явлений [8–13]. Например, A. Kuhlwein и соавт. провели рандомизированное двойное слепое исследование, в котором применяли уменьшенную дозу диклофенака в количестве 75 мг/сут. В исследование вошли 123 пациента с острой болью в поясничном отделе позвоночника, которым назначалась терапия, состоявшая либо из комбинации витаминов группы В и диклофенака, либо только из диклофенака в течение 7 дней. Из 45 больных, закончивших терапию досрочно – после 3–4 дней – из-за полного регресса болевого синдрома, 30 принадлежали к группе комбинированной терапии, 15 – к группе монотерапии диклофенаком ( $p < 0,05$ ). Все параметры, связанные с уменьшением боли и возрастанием объема движений в позвоночном столбе, были более благоприятными среди пациентов группы комбинированной терапии. Таким образом, было показано позитивное влияние витаминов группы В на уменьшение болевого синдрома в позвоночнике, что позволило сократить длительность терапии и снизить ежедневную потребность в диклофенаке [12]. Проведенные исследования подтверждают дозозависимое усиление антиноцицептивного эффекта НПВП витаминами группы В, причем из витаминов группы В наибольшая роль отводится тиамину.

Показано положительное влияние витаминов группы В на уменьшение болевого синдрома. Фармакодинамические и фармакокинетические данные подтверждены нами в электрохимических экспериментах по исследованию электрокаталитической активности цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Для иммобилизации ферментов использованы графитовые печатные электроды, модифицированные наночастицами золота и синтетическим мембраноподобным веществом – дидодецилдиметиламмония бромидом (DDAB). По результатам электрохимического анализа можно сделать вывод о влиянии витаминов группы В на метаболизм диклофенака, катализируемого цитохромом P450 3A4. При сравнении витаминов группы В (В1, В2, В6) в одинаковой концентрации (300 мкМ), по данным электрохимического анализа, рибофлавин (витамин В2) наиболее эффективно подавляет взаимодействие диклофенака с цитохромом P450 3A4. Полученные данные подтверждают возможность регуляции фармакокинетических параметров и выраженности фармакодинамического эффекта с помощью влияния витаминов на активность метаболизирующих ферментов системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [6, 8].

Таким образом, нами впервые было показано, что один из возможных механизмов потенцирования анальгетического эффекта НПВП витаминами группы В – изменение фармакокинетики и фармакодинамики НПВП в связи с влиянием больших доз витаминов на активность цитохромов P450, метаболизирующих НПВП [8].

Мы сделали следующий вывод: на фоне лечения комбинированными препаратами, содержащими тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, у пациентов с дорсопатиями значительно снижается интенсивность болей и уменьшается количество потребляемых анальгетиков. Прием комплекса витаминов группы В в терапевтических дозах приводит к снижению продолжительности периода нетрудоспособности и улучшает качество жизни пациента [7].

Также в связи с частым наличием коморбидного фона у пациентов, страдающих болями в спине, следует отметить положительную роль нейротропных витаминов, особенно тиамина, в лечении одного из осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа – полинейропатии. В течение последних лет проведено несколько клинических исследований по изучению терапевтических эффектов тиамина в периферических тканях. Было показано, что он предотвращает развитие и прогрессирование осложнений СД, блокируя основные метаболические пути при гипергликемическом повреждении, в т. ч. путем изменения метаболизма промежуточных продуктов распада глюкозы глицеральдегид-3-фосфата и фруктозо-6-фосфата за счет активации пентозофосфатного фермента транскетолазы. Были выявлены и другие положительные эффекты тиамина при СД: уменьшение токсичности глюкозы и церебрального окислительного повреждения, более быстрое заживление ишемизированных конечностей у мышей путем активации ангиогенеза и ингибирования апоптоза клеток; избавление от контрактильной дисфункции кардиомиоцитов [3, 6].

Сложившаяся практика комплексного применения нагрузочных доз витаминов группы В одновременно с диклофенаком при лечении болевого синдрома имеет четкое экспериментальное и клиническое обоснование. Например, часто используется препарат Нейродикловит, являющийся комбинацией в одной лекарственной форме диклофенака с нейротропными витаминами В1, В6 и В12, широко используемыми в терапии болей в спине.

Лечение болей в спине наиболее целесообразно проводить по принципу step-up, т. е. интенсивность терапии сначала усиливается до достижения значимого клинического результата, затем лечение продолжается по принципу step-down, т. е. его интенсивность плавно снижается. На первом этапе целесообразно назначение препарата Нейродикловит. Поскольку в 1 его капсуле содержится 50 мг диклофенака, очень удобно подбирать эффективную дозировку, назначая от 1 до 3 капсул до достижения обезболивания. При уменьшении симптоматики, и прежде всего интенсивности боли, дозировка НПВП сначала уменьшается, а затем эти препараты могут быть отменены совсем, и мы переходим ко второму этапу терапии – нейротропными витаминами группы В (Нейромультивит).

При такой двухэтапной схеме применение комбинированной терапии на первом этапе позволяет нам сократить сроки лечения, уменьшить число осложнений, характерных для НПВП, благодаря уменьшению доз этих лекарств и длительности применения. А за счет приема меньшего количества таблеток повышается приверженность пациентов к лечению и снижаются затраты на него. Назначение на втором этапе комплекса витаминов группы В (Нейромультивита) позволяет увеличить эффективность терапии НПВП, продлить период ремиссии за счет направленного нейротропного эффекта витаминов, их способности улучшать трофику и функции нервной ткани.

Имеющийся опыт доказал необходимость обследования и лечения пациентов с хроническими болями в специализированных центрах стационарного или амбулаторного типа. В будущем, возможно, будет доработан комплексный междисциплинарный подход к диагностике и лечению боли, включающий сопоставление нейрофизиологических и клинических характеристик хронического болевого синдрома с особенностями генотипа пациента для оптимизации подбора анальгетической терапии, а также использование

направленной генотерапии для коррекции дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

### Список литературы

1. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В.Л. Голубева. М., 2010. 330 с.
2. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М., 1999. 365 с.
3. Громова О.А., Гупало Е.М. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамин: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия // Трудный пациент. 2008. № 2–3.
4. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики?// РМЖ. Спец. выпуск «Болевой синдром» 2008. С. 35–39.
5. Данилов А.Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины сточки зрения доказательной медицины // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 4. С. 11–18.
6. Журавлева М.В., Ших Е.В., Махова А.А. Связь анальгетического и нейротропного эффекта на примере мильгаммы // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 12. С. 131–134.
7. Кукес В.Г., Ших Е.В., Махова А.А. Клиническая эффективность и безопасность препарата Бенфолипен при дорсопатиях // Врач. 2009. № 3. С. 35–38.
8. Махова А.А. Влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику и фармакодинамику: Дисс. канд.мед.наук, 2010.
9. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68(2). P.116–120.
10. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 421(3). P. 157–164.
11. Jurna I., Carlsson K.H., Komen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose response relationship and combinations with morphine and paracetamol // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68(2). P. 129–135.
12. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 8(2). P.107–115.
13. Strong J.A., Xie W., Bataille F.J., Zhang J.M. Preclinical studies of low back pain // Mol. Pain. 2013. Vol. 9. P. 17. doi: 10.1186/1744-8069-9-17.
14. Wada T., Takagi H., Minakami H. et al. A new thiamine derivative, S-benzoylthiamine O-monophosphate // Science. 1961. Vol. 134. P.195–196.