

# Доказательная эффективность и безопасность применения комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения острой боли в спине

Профессор А.П. Рачин<sup>1,2</sup>, профессор М.Н. Шаров<sup>3</sup>, С.А. Рачин<sup>2,4</sup>, Ю.С. Прокофьева<sup>5</sup>, профессор О.В. Филиппова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБНУ НЦН, Москва

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Боль в спине является распространенной проблемой. Для лечения боли в спине применяются нефармакологические и фармакологические методы, как правило, с использованием НПВП, однако в настоящее время не существует идеального метода лечения. В статье рассматриваются возможности использования адъювантных средств, которые могут уменьшить дозу НПВП или продолжительность лечения. Изучено обезболивающее действие тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в терапевтических дозах, в том числе в комбинации с НПВП. Рассмотрены результаты систематического обзора и метаанализа исследований эффективности применения диклофенака в комбинации с витаминами группы В по сравнению с диклофенаком в качестве монотерапии для лечения боли в нижней части спины. Показано, что наиболее значительным эффектом комбинированной терапии являлось сокращение продолжительности лечения и снижение интенсивности боли. Также представлены результаты фармакоэкономического анализа использования комбинированного анальгетика Нейродикловит по сравнению с имеющимися альтернативами. Анализ предлагаемых препаратов витаминов показывает, что попытка заменить Нейродикловит на комбинацию диклофенака с витаминами группы В приводит к проблемам с выбором препаратов, дозировок, не обеспечивая значимых экономических преимуществ. В свою очередь, изменение доз препаратов может сопровождаться изменением эффективности и безопасности лечения.

**Ключевые слова:** тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, диклофенак, боль в спине, комбинированный анальгетик, фармакоэкономический анализ.

**Для цитирования:** Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А. и др. Доказательная эффективность и безопасность применения комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения острой боли в спине. РМЖ. 2022;4:26–32.

## ABSTRACT

Evidence-based efficacy and safety of vitamin B complex (thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) in combination with diclofenac sodium for the treatment of acute back pain

A.P. Rachin<sup>1,2</sup>, M.N. Sharov<sup>3</sup>, S.A. Rachin<sup>2,4</sup>, Yu.S. Prokofieva<sup>5</sup>, O.V. Filippova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow

<sup>2</sup>National association of experts in comorbid neurology, Moscow

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

<sup>4</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

<sup>5</sup>Research Center of Neurology, Moscow

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Nowadays, back pain is considered a common problem, for the treatment of which non-pharmacological and pharmacological methods are used (with the inclusion of NSAIDs). However, at present, there is no ideal treatment method. The article discusses the possibilities of using adjuvant agents that can reduce the dose of NSAIDs or the treatment duration. The analgesic effect of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin in therapeutic doses, including in combination with NSAIDs, has been studied. The article also considers results of a systematic review and meta-analysis in the studies on the efficacy of diclofenac in combination with vitamin B versus diclofenac as monotherapy for the treatment of low back pain. It was shown that the most significant effect of combination therapy was a reduction in the treatment duration and a decrease in the pain intensity. The results of the pharmacoeconomical analysis concerning the use of the combined analgesic, Neurodiclovit, versus available alternatives are also presented. An analysis of vitamin drug offers shows that an attempt to replace Neurodiclovit with a combination of diclofenac with vitamin B leads to problems with the choice of drugs and

*dosages, without providing significant economic benefits. In turn, a change in the doses of drugs may be accompanied by a change in the treatment efficacy and safety.*

**Keywords:** *thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, diclofenac, back pain, combined analgesic, pharmacoeconomical analysis.*

**For citation:** *Rachin A.P., Sharov M.N., Rachin S.A. et al. Evidence-based efficacy and safety of vitamin B complex (thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) in combination with diclofenac sodium for the treatment of acute back pain. RMJ. 2022;4:26–32.*

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является серьезной и широко распространенной проблемой общественного здравоохранения. По некоторым данным, распространенность ее среди взрослых составляет около 12%, в то время как распространенность в течение года — 38%, а в течение жизни — около 40% [1]. В связи с ростом числа сопутствующих факторов риска, таких как ожирение, курение, малоподвижный образ жизни и старение населения в целом, частота заболевания может значительно вырасти [2, 3]. В ходе опроса взрослых фермеров в Саскачеване 84% респондентов сообщили, что испытывали хотя бы один эпизод боли в спине в течение своей жизни [4]. В 2002 г. в ходе Национального опросного исследования здоровья в США было установлено, что 26,4% из 30 000 участников испытывали боль в спине по крайней мере один полный день в течение последних 3 мес. [5]. Кроме того, было подсчитано, что частота рецидивирующих болей в спине колеблется от 24% до 80% [6].

Хотя у большинства пациентов с острой болью в спине состояние улучшается при «стандартном» лечении, у некоторых из них бывают периоды рецидива и это способствует переходу в хроническое течение болезни [6].

Боль в спине является частой причиной стойкой и/или значительной утраты трудоспособности. В исследовании Global Burden of Disease Study указано, что среди более чем 300 проанализированных заболеваний боль в спине является ведущей причиной инвалидности во всем мире за последние 25 лет, затрагивая страны как с высоким, так и с низким уровнем дохода, особенно среди трудоспособного населения в возрасте от 25 до 65 лет [7].

Лечение боли в спине включает фармакологические и нефармакологические подходы. Лекарственная терапия первой линии при боли в спине обычно заключается в использовании ацетаминофена (парацетамола) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако их применение может быть ограничено, в частности, из-за неблагоприятных желудочно-кишечных, почечных, печеночных и сердечно-сосудистых лекарственных реакций [8].

Дополнительные (адьювантные) анальгетики — это препараты с другими показаниями, которые обладают собственными анальгетическими свойствами [9] и могут оказывать синергический эффект при сочетании с классическими анальгетиками.

Некоторые вспомогательные препараты, например бензодиазепины, циклобензаприн, метокарбамол, карисопродол, баклофен и тизанидин, используются для купирования острой боли в спине [10]. Однако применение этих препаратов ограничено их потенциальной способностью вызывать седацию, головокружение, зависимость и злоупотребление (к примеру, бензодиазепины), печеночной токсичностью и многочисленными лекарственными взаимодействиями [8]. Что касается опиоидных агонистов, то, поскольку большинство предыдущих исследований проводилось среди пациентов с хронической болью в спине, они не считаются препаратами первой линии для лечения острого состояния [8]. Кроме того, эти препараты несут серьезный риск ток-

сичности, включающий такие нежелательные лекарственные реакции, как седативный эффект, спутанность сознания, тошнота, запор, угнетение дыхания, толерантность, зависимость и возможность злоупотребления [10]. Нефармакологические подходы включают в себя когнитивно-поведенческую терапию, образовательные программы, индивидуальные или групповые занятия по физической терапии, акупунктуру и др. [11].

Поскольку в настоящее время не существует идеального метода лечения боли в спине, рассматривается возможность использования адьювантных (дополнительных) средств, которые помогают уменьшить дозу или продолжительность лечения НПВП.

Более 30 лет изучалось обезболивающее действие тиамина (витамин В<sub>1</sub>), пиридоксина (витамин В<sub>6</sub>) и цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>) в терапевтических дозах, а также в комбинации с НПВП (особенно диклофенаком натрия) у пациентов с болью в спине [12–14]. Обезболивающий эффект этой группы витаминов объясняется множественными механизмами действия, включая противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, активацию аденозиновых рецепторов, модуляцию потенциалзависимых натриевых каналов (тиамин), блокирование P2X-рецепторов АТФ (пиридоксин), ГАМК- и серотонинергический эффекты (цианокобаламин и пиридоксин), а также других нейротрансмиттерных систем [15–17]. Последние данные показывают, что потенцирование антиноцицептивных эффектов морфина витаминами группы В возможно объяснить внутриклеточными путями, связанными с толерантностью к морфину (p-NR1 и p-РКС) и иммуномодулирующими эффектами в спинном мозге (IBA1 и IL-1β).

В 2020 г. С.-А. Calderon-Ospina et al. [18] представили результаты систематического обзора и метаанализа исследований, целью которых была оценка клинических данных об эффективности и безопасности комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения боли в спине.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИИ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В В СОЧЕТАНИИ С ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В СПИНЕ

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) выполнен в соответствии с критериями декларации Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses и текущими рекомендациями Кокрановского сотрудничества. Поиск проводился по июнь 2018 г. с использованием поисковых терминов «боль», «тиамин», «витамин В<sub>1</sub>», «пиридоксин», «витамин В<sub>6</sub>», «цианокобаламин», «витамин В<sub>12</sub>», «комплекс витаминов В» и «диклофенак» в следующих базах данных: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, CINAHL, LILACS, ISRCTN, ICTRP. Во всех случаях проводился анализ полнотекстовых версий этих статей. Кроме того,

если публикация содержала неполные данные (например, данные о неблагоприятных событиях, лекарственном взаимодействии и др.), то с целью получения исчерпывающей информации по исследованию осуществлялась обратная связь с соответствующими авторами по электронной почте [12–14, 18–21].

В метаанализ были включены все РКИ, выполненные на пациентах старше 18 лет, страдающих болью в спине, острой или хронической, первичной или вторичной, легкой, умеренной или тяжелой интенсивности, ноцицептивной, невропатической или ноципластической природы. В качестве лечения рассматривался диклофенак натрия в сочетании с комбинацией витаминов группы В при любом способе введения (вмешательство) и монотерапия диклофенаком (контроль) для купирования боли.

Два независимых рецензента оценивали полный текст научной статьи на основе критериев отбора. Любые разногласия обсуждались с третьим автором до достижения консенсуса.

Первичным результатом клинико-экономической эффективности была доля пациентов, прекративших лечение диклофенаком (монотерапия) или диклофенаком в сочетании с витаминами группы В (комбинированная терапия) из-за полного облегчения боли (оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) <20 мм). Вторичные результаты включали снижение интенсивности боли с использованием валидизированных шкал боли (ВАШ и/или шкалы Лайкерта) и возникновение нежелательных лекарственных реакций, таких как желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и почечные расстройства. Кроме того, проводился анализ удовлетворенности пациентов лечением и стоимости лечения.

Таким образом, в систематический обзор были включены только пять исследований (табл. 1). Учитывая, что исследования [12–14] были достаточно однородными по участникам, вмешательствам и результатам (низкая клиническая неоднородность), они были включены в метаанализ. Исследование, выполненное О.С. Левиным и соавт. [21], не было включено в метаанализ, поскольку оно было открытым, проводилось на пациентах с хронической болью в спине, в ходе его использовался бенфотиамин, а основным результатом являлось снижение интенсивности боли, а не количество пациентов, которые смогли прекратить терапию из-за полного облегчения боли [18].

Как видно из таблицы 1, в четырех исследованиях сравнивалась эффективность диклофенака (монотерапия) и диклофенака в комбинации с витаминами группы В для лечения острой боли в нижней части спины или обострений хронического люмбаго (n=1169), а исследование О.С. Левина [21] проводилось с участием пациентов, страдающих хронической вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Доза диклофенака варьировала от 25 мг через каждые 8 ч [12] до 150 мг/сут, разделенных на 2 или 3 приема [13, 14]. Дозы тиамина и пиридоксина варьировали от 50 мг через 12 ч [19] до 150 мг через 12 ч для каждого из витаминов [14]. Дозы цианокобаламина варьировали от 0,25 мг через каждые 8 ч [15, 16] до 1 мг через 12 ч. Два исследования включали в основном пациентов с острым люмбаго неуточненного происхождения [14, 19], в то время как три других включали пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника [12, 13]. Диагноз или подозрение на грыжу диска и другие заболевания диска были критерием исключения в четырех из пяти

исследований, но не в исследовании О.С. Левина и соавт. [21]. Другими критериями исключения, общими для всех исследований, были повышенная чувствительность к препаратам, использованным в исследованиях, язва желудка или недавнее кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, злокачественные опухоли, заболевания крови, печеночная и/или почечная недостаточность, текущее использование антикоагулянтной терапии, злоупотребление алкоголем или наркотиками, беременность или кормление грудью [12–14, 19].

В двух исследованиях пациенты должны были пройти не менее трех дней лечения [12, 19], тогда как в исследованиях [13, 14] участники должны были принимать препарат не менее 7 дней, а в исследовании [21] пациенты принимали препарат в течение 6 мес. без возможности прерывания терапии. Вторичные результаты включали снижение интенсивности боли по ВАШ (все исследования); удовлетворенность пациентов, оцениваемую по шкале Хоппе [13, 14] или по субъективным оценкам улучшения [12–14, 19, 21]; оценку нежелательных лекарственных реакций, включая побочные эффекты со стороны ЖКТ [16, 17]; улучшение функциональных параметров позвоночника, таких как расстояние от пальцев до пола при наклоне вперед.

Учитывая, что четыре исследования острой боли в нижней части спины имели схожий дизайн и сообщали об одном и том же первичном результате (полное облегчение боли, достаточное для прекращения приема лекарств до конца исследования), их данные были обобщены и был выполнен метаанализ по этому первичному результату, а также по вторичным результатам: удовлетворенности пациентов и возникновению побочных реакций со стороны ЖКТ. А исследование О.С. Левина и соавт. [21] было исключено из метаанализа.

В соответствии с анализом полученных данных в четырех исследованиях, проведенных на пациентах с острой болью в спине или обострением хронической боли в спине, в качестве первичного результата было указано **сокращение продолжительности лечения анальгетиками примерно на 50%** (с 14 до 7 дней или с 7 до 3 дней) [12–14, 19].

Первичный результат был достигнут у 189 из 548 пациентов в экспериментальной группе (комбинация диклофенака натрия и витаминов группы В) по сравнению со 128 из 560 пациентов в контрольной группе (монотерапия диклофенаком натрия) [18]. Это дало следующие результаты (табл. 2) в пользу группы комбинированной терапии: относительный риск (ОР) 1,87, 95% ДИ 1,28–2,72, p=0,001; ОР 1,52, 95% ДИ 1,19–1,93, p=0,0007; число, необходимое для лечения, чтобы получить пользу (NNTB), 9, 95% ДИ 6–6; разница рисков (RD) 12%, 95% ДИ 4–20, p=0,003.

Во всех РКИ, включенных в метаанализ, было выявлено достоверное снижение баллов по ВАШ в разные сроки (от 3 до 24 дней) в пользу группы комбинированной терапии, причем статистически значимые результаты были получены в отчетах [12, 19, 21]. Кроме того, О.С. Левин и соавт. [21] обнаружили разницу в пользу группы комбинированного лечения, разница достигла статистической значимости на 24-й день исследования и сохранялась в течение 3 и 6 мес.

Что касается профиля безопасности вмешательств, то сообщалось о следующих нежелательных явлениях.

G. Vetter et al. [13] сообщили, что у 18 (14,3%) пациентов в экспериментальной группе наблюдались нежелательные лекарственные реакции по сравнению с 19 (15,1%) в кон-

Таблица 1. Характеристика включенных в систематический обзор исследований [18]

Исследование, число пациентов. Тип боли	Режим вмешательства (диклофенак + витамины группы В; группа DB)	Режим сравнения (диклофенак; группа D)	Первичный исход	Вторичные результаты (снижение балла боли)	Вторичные результаты (нежелательные явления)
Vetter et al., 1988 [13] (n=256). Острая боль в пояснице	Диклофенак 50 мг через 8 ч внутрь + тиамин 50 мг, пиридоксин 50 мг, цианокобаламин 0,25 мг внутрь в течение 2 нед.	Диклофенак 50 мг через 8 ч внутрь в течение 2 нед.	Статистически значимая разница в количестве пациентов, прекративших лечение на 7-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 19 из 116 в группе DB против 10 из 122 в группе D (p<0,05)	Процентное снижение балла по шкале ВАШ: DB (19,9%) против группы D (14,2%) на 3-й день; DB (40,6%) против группы D (28,3%) на 7-й день; DB (55,1%) против группы D (45,5%) на 14-й день. Снижение среднего балла по ВАШ на 14 мм и 10,6 мм на 3-й день в группах DB и D соответственно. Авторы сообщили об улучшении показателей болевого опросника Хоппе	В группе комбинированной терапии было большее число пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений: 9 (7,1%) против 5 (4,0%; p>0,05). Существенной разницы в возникновении нежелательных явлений со стороны ЖКТ между двумя группами исследования не было
Kuhlwein et al., 1990 [12] (n=123). Острая боль в пояснице	Диклофенак 75 мг/сут + тиамин 150 мг/сут, пиридоксин 150 мг/сут, цианокобаламин 0,75 мг/сут перорально до 7 дней	Диклофенак 75 мг/сут перорально до 7 дней	Статистически значимая разница в количестве пациентов, прекративших лечение на 3-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 30 из 61 в группе DB против 15 из 61 в группе D (p<0,05)	Снижение показателей по ВАШ на 3-й день составило в среднем 42,18±3,5 мм в группе DB против 24,03±18,05 мм в группе D (p=0,0001). Среднее снижение показателей по ВАШ ночью на 3-й день составило 28,87±20,8 мм в группе DB против снижения на 18,56±15,0 мм в группе D (p=0,0006). Облегчение боли и подвижность позвоночника показали статистически значимые различия в пользу группы DB	Нет сообщений
Brüggemann et al., 1990 [14] (n=418). Острая боль в пояснице	Диклофенак 75 мг через 12 ч перорально + тиамин 150 мг через 12 ч, пиридоксин 150 мг через 12 ч, цианокобаламин 0,75 мг через 12 ч внутрь в течение 2 нед.	Диклофенак 75 мг через 12 ч внутрь в течение 2 нед.	Не было статистически значимой разницы в количестве пациентов, прекративших лечение на 7-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 53 из 184 в группе DB против 48 из 192 в группе D (p>0,05)	Снижение интенсивности боли по ВАШ, но данные не были представлены авторами (предвзятость отчетности). Более выраженное улучшение болевых симптомов в группе DB (болевого опросника Хоппе) (значения p не представлены)	Отсутствие значимых различий в частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ: 12 из 209 в группе DB против 7 из 209 в группе D
Левин и соавт., 2008 [21] (n=38). Пояснично-крестцовая вертеброгенная радикулопатия	Диклофенак 75 мг перорально через 12 ч + бенфотиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 0,2 мг перорально через 12 ч	Диклофенак 75 мг перорально через 12 ч	Уменьшение интенсивности боли по ВАШ на 10-й и 24-й дни, а также через 3 и 6 мес. исследования. Значимые различия между группами DB и D зафиксированы только на 24-й день и сохранялись через 3 и 6 мес. после начала исследования (p<0,05)	Шкала невропатической боли и модифицированный индекс инвалидности Waddell. Только DB уменьшил невропатический компонент боли на 24-й день. Аналогичное снижение между обеими группами было обнаружено для индекса инвалидности на 24-й день	Нет сообщений
Mibielli et al., 2009 [19] (n=372). Острая боль в пояснице	Диклофенак 50 мг через 12 ч внутрь + тиамин 50 мг через 12 ч, пиридоксин 50 мг через 12 ч, цианокобаламин 1 мг через 12 ч внутрь до 7 дней	Диклофенак 50 мг через 12 ч внутрь до 7 дней	Статистически значимая разница в количестве пациентов, прекративших лечение на 3-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 87 из 187 в группе DB против 55 из 185 в группе D (p<0,05)	Снижение показателя ВАШ на 3-й день исследования составило 24,5±18 мм и 20,7±18 мм (p=0,044) в пользу группы DB. Также на 3-й день был выявлен более высокий процент пациентов с улучшением показателей по ВАШ в группе DB (63,1%) по сравнению с группой D (43,8%)	Общее количество побочных реакций составило 46 и 56 в группе DB и D соответственно. Желудочно-кишечные события: 12 из 187 в группе DB против 27 из 185 в группе D (p<0,05)

Примечание. DB — результаты у пациентов из групп диклофенака и витаминов группы В; D — результаты у пациентов из групп диклофенака.

трольной группе. Статистическая значимость этих результатов незначительна и составила 0,93 (95% ДИ 0,47–1,89).

M. Mibielli et al. [19] сообщили о возникновении нежелательных лекарственных реакций в три разных периода

**Таблица 2.** Эффективность комбинации диклофенака и витаминов группы В в сравнении с монотерапией диклофенаком у пациентов с острой болью в спине

Исследование или подгруппа	Экспериментальная группа		Контрольная группа		Доля, %	ОШ Мантела — Ханзела, случайное, 95% ДИ	
	События	Итого	События	Итого			
Brüggemann, 1990	53	184	48	192	32,4	1,21 [0,77; 1,92]	
Kuhlwein, 1990	30	61	15	61	17,2	2,97 [1,38; 6,40]	
Mibielli, 2009	87	187	55	185	34,5	2,06 [1,34; 3,15]	
Vetter, 1988	19	116	10	122	15,9	2,19 [0,97; 4,94]	
<b>Всего (95% ДИ)</b>	-	<b>548</b>	-	<b>560</b>	<b>100,0</b>	<b>1,87 [1,28; 2,72]</b>	
Всего событий	189	-	128	-	-	-	

Гетерогенность:  $T^2=0,06$ ;  $\chi^2=5,09$ ;  $df=3$  ( $P=0,17$ );  $I^2=41\%$   
 Тестирование на общий эффект:  $Z=3,25$  ( $P=0,001$ )

0,01 0,1 1 10 100

Предпочтение (экспериментальная группа)      Предпочтение (контрольная группа)

**Таблица 3.** Сравнение частоты нежелательных реакций со стороны ЖКТ в группах исследований

Исследование или подгруппа	Экспериментальная группа		Контрольная группа		Доля, %	ОШ Мантела — Ханзела, случайное, 95% ДИ	
	События	Итого	События	Итого			
Brüggemann, 1990	12	209	7	209	30,3	1,76 [0,68; 4,56]	
Mibielli, 2009	12	187	27	185	35,9	0,40 [0,20; 0,82]	
Vetter, 1988	14	116	13	122	33,8	1,15 [0,52; 2,57]	
<b>Всего (95% ДИ)</b>	-	<b>512</b>	-	<b>516</b>	<b>100,0</b>	<b>0,90 [0,37; 2,17]</b>	
Всего	38	-	47	-	-	-	

Гетерогенность:  $T^2=0,43$ ;  $\chi^2=7,01$ ;  $df=2$  ( $P=0,03$ );  $I^2=71\%$   
 Тестирование на общий эффект:  $Z=0,24$  ( $P=0,81$ )

0,01 0,1 1 10 100

Предпочтение (экспериментальная группа)      Предпочтение (контрольная группа)

исследования: на 3-й день у 19 пациентов в группе лечения наблюдались нежелательные лекарственные реакции по сравнению с 20 пациентами в контрольной группе. На 5-й день исследования их частота составила 14 против 12, а на 7-й день — 3 против 12 в лечебной и контрольной группах соответственно. Кроме того, М. Mibielli et al. [19] сообщили, что 3 участника экспериментальной группы были выведены из исследования из-за повышения уровня трансаминаз ( $n=2$ ) и диспепсии ( $n=1$ ). Однако авторы исследования отметили, что все нежелательные лекарственные реакции можно считать типичными для лечения НПВП и что, за исключением упомянутых случаев, лабораторные показатели оставались в пределах референсных значений у всех участников, без существенных различий по сравнению с показателями до лечения. Для этого исследования был характерен незначительный ОР, равный 0,75 (95% ДИ 0,48–1,19).

G. Brüggemann et al. [14] сообщили, что у 70 пациентов в исследовании наблюдались нежелательные лекарственные реакции, однако распределение между группами не было представлено. Учитывая, что только в двух исследованиях сообщалось об этом результате, метаанализ по общему количеству нежелательных явлений не проводился.

Три исследования содержали конкретную информацию о побочных явлениях со стороны ЖКТ [13, 14, 19]. G. Vetter et al. [13] сообщили, что у 14 пациентов в группе лечения и 13 пациентов в контрольной группе наблю-

дались желудочно-кишечные побочные реакции, включая диспепсию, тошноту, рвоту, запор, диарею, отрыжку, метеоризм и растяжение живота (ОР 1,15, 95% ДИ 0,52–2,57). G. Brüggemann et al. [14] сообщили, что у 12 (5,7%) пациентов в группе комбинированной терапии и у 7 (3,3%) пациентов в контрольной группе были желудочно-кишечные расстройства, которые заставили их выйти из исследования, однако значения показателя  $p$  не были представлены. Имел место незначительный ОР — 1,76 (95% ДИ 0,68–4,56). Кроме того, в этом исследовании сообщалось о двух случаях временного повышения уровня глутаминоксалоуксусной трансаминазы в сыворотке крови, но не было указано, к какой группе исследования относились пациенты с этой побочной реакцией.

М. Mibielli et al. [19] сообщили о 12 нежелательных лекарственных реакциях со стороны ЖКТ, включая диспепсию, метеоризм, диарею и запор, в экспериментальной группе по сравнению с 27 желудочно-кишечными реакциями в контрольной группе (ОР 0,40, 95% ДИ 0,20–0,82).

Метаанализ этого результата не выявил существенных различий между двумя группами (ОР 0,90, 95% ДИ 0,37–2,17,  $p=0,81$ ) (табл. 3).

Во всех пяти исследованиях удовлетворенность пациентов лечением оценивалась с помощью качественных шкал [12–14, 19, 21].

G. Vetter et al. [13] использовали качественную шкалу, с показателями: «лучше», «без изменений», «хуже», «нет

информации». Исследователи [12, 14] использовали аналогичную качественную шкалу: «очень хорошо», «хорошо», «без изменений» и «плохо», показывающую общее восприятие пациентами своего состояния после терапии.

Для этой цели М. Mibielli et al. [19] использовали субъективную оценку (удовлетворенность против неудовлетворенности) у пациентов с болью в нижней части спины. После проверки базы данных этого исследования оказалось, что на визите 2 (через 3 дня) 162 пациента из 187 сообщили об удовлетворенности в группе комбинированной терапии против 152 из 185 в группе монотерапии. На визите 3 (через 5 дней) 85 пациентов из 87 сообщили об удовлетворенности в группе комбинированной терапии против 115 из 120 в группе монотерапии. На визите 4 (через 7 дней) все 16 из 16 пациентов сообщили об удовлетворенности в группе комбинированной терапии против 67 из 68 в группе монотерапии ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты метаанализа у пациентов с острой болью в спине показали, что комбинированное лечение с использованием комбинации диклофенака и витаминов группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) сокращает время воздействия НПВП по сравнению с монотерапией диклофенаком.

Это важно и с клинической точки зрения, учитывая, что кумулятивная доза диклофенака может быть снижена примерно на 50%. В метаанализе не было обнаружено существенных различий в общем количестве нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ [18].

Известно, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) имеют благоприятный профиль безопасности [22]. Отсутствие токсичности тиамин может быть связано с уменьшением его накопления в организме, учитывая, что он является водорастворимым витамином и быстро выводится почками [23]. Что касается пиридоксина, то при приеме длительных доз, превышающих 1 г/сут (в 5 раз больше обычной дозы), были зарегистрированы единичные случаи периферической нейропатии, дерматита, фоточувствительности, головокружения и тошноты [24].

Интервенционные исследования показывают, что витамин В<sub>12</sub> при пероральном приеме имеет низкий потенциал токсичности: в исследованиях NORVIT [25] и HOPE 2 [22] прием витамина В<sub>12</sub> (в сочетании с фолиевой кислотой и витамином В<sub>6</sub>) не вызвал серьезных побочных явлений при дозах 0,4 мг в течение 40 мес. (исследование NORVIT) и 1,0 мг в течение 5 лет (исследование HOPE 2).

Представленный обзор и метаанализ выявили доказательства, подтверждающие превосходство обезболивающего эффекта комбинации диклофенака с витаминами группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) над традиционной терапией (монотерапия диклофенаком) у пациентов с острой болью в нижней части спины или обострениями хронического состояния, с дегенеративным заболеванием поясничного отдела позвоночника без дископатии. Дозы диклофенака составляли от 75 до 150 мг/сут, а дозы витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> — от 100 до 300 мг/сут. Доза витамина В<sub>12</sub> варьировала от 0,75 [12, 13] до 2 мг/сут в исследовании М. Mibielli et al. [19], которые сообщили о наибольшем облегчении боли. Важно отметить, что цианокобаламин в качестве монотерапии, достаемый внутримышечно, ранее оценивался у пациентов с хронической болью в спине в сравнении с плацебо [26] в РКИ, при этом наблюдалось большее снижение интенсивности боли по ВАШ у пациентов, получавших витамин В<sub>12</sub> (среднее снижение

на 66 баллов), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (среднее снижение на 34 балла,  $p < 0,0001$ ). Предполагается, что обезболивающий эффект комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламина может быть в значительной степени обусловлен витамином В<sub>12</sub>.

Препарат Нейродикловит представляет собой комбинацию диклофенака натрия и витаминов группы В. Оценка клинической эффективности и безопасности применения Нейродикловита проводилась в многочисленных исследованиях. В исследовании, проведенном под руководством проф. Я.Б. Юдельсона [27] Нейродикловит в дозе по 1 капсуле 2 р/сут в течение 14 дней был применен у 50 больных с обострением хронической дорсалгии. 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 лечения Нейродикловитом и безопасность его применения, так как 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 [27].

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕЙРОДИКЛОВИТ

Многие пациенты при выборе препарата ориентируются не только на его эффективность и безопасность, но и на его стоимость. Рассмотрим затраты на Нейродикловит по сравнению с имеющимися альтернативами.

Для оценки стоимости лечения были использованы данные сайтов Apteka.ru, интернет-аптеки ЕАПТЕКА, а также сайта «Аптеки Столички». Средняя цена определялась как среднеарифметическое цен на препараты, которые были в наличии. Далее исходя из средней цены за упаковку рассчитывалась стоимость суточной дозы.

В результате поиска было обнаружено два препарата аналогичного состава (50 мг диклофенака натрия, 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксин гидрохлорида и 0,25 мг цианокобаламина). Цены на Нейродикловит на всех трех сайтах были самыми низкими, средняя цена за упаковку была ниже, чем за упаковку аналога: 32,9 руб. против 67,5 руб.

Несмотря на то, что пациенту удобнее принимать и диклофенак, и витамины в одной таблетке, возможно приобретение этих компонентов по отдельности.

Существует достаточно широкий ассортимент препаратов диклофенака. Если рассматривать препараты для приема внутрь, содержащие 50 мг диклофенака натрия, предлагается четыре варианта, средняя цена колеблется от 43,5 до 62 руб. Также можно приобрести таблетки, содержащие 100 мг диклофенака, которые принимаются 1 р/сут. Таких препаратов пять, их средняя цена варьирует от 38 до 103,8 руб. Таким образом, цена лечения диклофенаком в сутки колеблется от 1,9 до 6,2 руб. в зависимости от выбранного препарата. Средняя цена за 100 мг диклофенака составляет 4,1 руб., а стоимость препарата на 15 дней — 61,2 руб.

Нейродикловит помимо диклофенака содержит витамин (50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксин гидрохлорида и 0,25 мг цианокобаламина).

Имеется возможность приобрести комплекс витаминов группы В (тиамин гидрохлорид, пиридоксин гидро-

хлорид и цианокобаламин) в фиксированной комбинации, но в несколько других дозах (100 мг + 200 мг + 0,2 мг). Один из таких препаратов рекомендуют принимать по 1–3 таблетки в сутки. При цене за упаковку (20 таблеток) 395 руб. лечение в день будет стоить 19,8–59,25 руб. То есть при использовании препарата в комбинации с диклофенаком разница в цене будет весьма существенной, в зависимости от выбранного препарата диклофенака и схемы применения комплекса витаминов: от 21 до 65,4 руб. Второй препарат имеет тот же состав, но упаковка (20 таблеток) стоит в 1,3 раза дороже. Согласно инструкции этот препарат необходимо принимать по таблетке 3 р/сут, поэтому стоимость лекарства составит 78,6 руб. в сутки, т. е. при его применении в комбинации с диклофенаком затраты на лечение будут выше, чем при применении Нейродикловита.

Если пациент захочет приобрести витамины по отдельности, в ассортименте имеются таблетки пиридоксина гидрохлорида (50 штук) по 10 мг. Средняя цена за упаковку составляет 123 руб. Поскольку в сутки для достижения дозы 50 мг надо принимать 10 таблеток, стоимость препарата в сутки составит 12,3 руб.

В случае с витамином В<sub>12</sub> есть выбор из двух препаратов. Первый в дозе 1 мг (50 штук, таблетки, покрытые оболочкой) стоит 948 руб. за упаковку. В данном препарате витамин В<sub>12</sub> содержится в большей дозе, чем в Нейродикловите. Стоимость лечения в сутки составит 19 руб. Второй препарат (90 штук, капсулы массой 0,2 мг) стоит 325,5 руб. за упаковку. При приеме по 1 капсуле 2 р/сут стоимость препарата в сутки составит 7,2 руб.

К сожалению, отсутствует предложение монопрепаратов тиамин для приема внутрь. Вместе с тем можно использовать бенфотиамин. Так, имеется препарат с данным действующим веществом в таблетках по 150 мг (30 и 60 штук), но, во-первых, это несколько другая форма витамина, в то время как исследования, приведенные выше, проводились с использованием тиамин, во-вторых, стоимость бенфотиамин довольно высока и общая цена за набор витаминов и диклофенак будет значительно выше, чем стоимость Нейродикловита.

Анализ препаратов витаминов показывает, что попытка заменить Нейродикловит на комбинацию диклофенака с витаминами приводит к проблемам с выбором препаратов, дозировок, не давая значимых экономических преимуществ. Изменение доз препаратов может сопровождаться изменением эффективности и безопасности лечения. Кроме того, замена 2 таблеток Нейродикловита в день на набор из нескольких препаратов неминуемо приведет к снижению комплаентности, что, в свою очередь, скажется на эффективности лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты систематического обзора и метаанализа подтверждают с высокой степенью доказательности большую эффективность диклофенака в комбинации с витаминами группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) по сравнению с диклофенаком в качестве монотерапии для лечения острой боли в нижней части спины, при этом наиболее значимыми эффектами терапии являются сокращение продолжительности лечения и достоверное уменьшение интенсивности боли. Нейродикловит — комбинированный анальгетик, в состав которого входит диклофенак натрия в комбинации с вита-

минами группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин), представляет собой лекарственный препарат с доказанной клинической эффективностью и высоким уровнем безопасности, который рекомендуется для купирования боли у пациентов с острой болью или обострением хронической боли в нижней части спины. Препарат содержит витамины группы В в терапевтических дозировках и диклофенак в лекарственной форме капсулы с модифицированным высвобождением, что делает применение препарата удобным и повышает приверженность терапии. Стоимость лечения Нейродикловитом ниже, чем при использовании препаратов с аналогичным составом, и ниже или сравнима с таковой при применении каждого компонента по отдельности. С учетом доказанной эффективности Нейродикловита затраты на лечение при его назначении являются оптимальными. ▲

## Литература

- Hoy D., Bain C., Williams G. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028–2037. DOI: 10.1002/art.34347.
- Manchikanti L., Singh V., Falco F.J.E. et al. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation.* 2014;17(Suppl 2):3–10. DOI: 10.1111/ner.12018.
- Deyo R.A., Dworkin S.F., Amtmann D. et al. Report of the NIH Task Force on Research Standards for Chronic Low Back Pain. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2015;8(3):16–33. DOI: 10.2522/ptj.2015.95.2.e1.
- Trask C., Bath B., Johnson P.W., Teschke K. Risk factors for low back disorders in Saskatchewan farmers: Field-based exposure assessment to build a foundation for epidemiological studies. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(2):e111. DOI: 10.2196/resprot.5573.
- Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. Back pain prevalence and visit rates: Estimates from U.S. national surveys, 2002. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(23):2724–2727. DOI: 10.1097/01.brs.0000244618.06877.cd.
- Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769–781. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Golob A.L., Wipf J.E. Low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98(3):405–428. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.01.003.
- Lussier D., Huskey A.G., Portenoy R.K. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist.* 2004;9(5):571–591. DOI: 10.1634/theoncologist.9-5-571.
- Baldini A., Von Korff M., Lin E.H. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: A practitioner's guide. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(3):PCC.11m01326. DOI: 10.4088/PCC.11m01326.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. DOI: 10.7326/M16-2367.
- 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;68(2):107–115. DOI: 10.1007/BF01646857.
- Vetter G., Brüggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol.* 1988;47(5):351–362. PMID: 3071032.
- Brüggemann 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;68(2):116–120. DOI: 10.1007/BF01646858.
- Hurt J.K., Coleman J.L., Fitzpatrick B.J. et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One.* 2012;7(10):e48562. DOI: 10.1371/journal.pone.0048562.
- 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(2):387–400. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181942f1e.
- Thériault O., Poulin H., Thomas G.R. et al. Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(3):189–196. DOI: 10.1139/cjpp-2013-0404.
- Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766–781. DOI: 10.1093/pm/pnz216.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>