

Нуклеотиды цитидин и уридин в сочетании с витамином В₁₂ в сравнении с комплексом витаминов В для лечения боли в поясничной области: исследование NUBES

Реферативный перевод

Источник: Journal of Pain Research 2020;13 2531–2541.

M. A. N. Mibielli, C. P. Nunes, H. Goldberg, L. Buchman, L. Oliveira, S. G. E. Mezitis, F. Wajnzstajn, R. Kaufman, R. Nigri, N. Cyttrynbaum, K. S. Cunha, A. Santos, S. W. Goldberg, N. C. Platenik, H. Rzetelna, D. B. Futuro, A. S. Da Fonseca, M. Geller

ВВЕДЕНИЕ

Боль в поясничной области (БПО) — очень распространенное состояние, возникающее из-за напряжения или растяжения мышц / связок поясничной области и описываемое как боль, мышечное напряжение или скованность в области ниже костной границы и выше нижних ягодичных складок с сопутствующей болью в ногах или без. БПО часто связана с травмой, внезапными движениями или неправильной механикой тела; по оценкам, 84 % населения испытывает это состояние хотя бы 1 раз во взрослой жизни. В до 90 % случаев боль в поясничной области неспецифическая и проявляется в отсутствие обнаружимых патологоанатомических причин [4]. БПО классифицируют по длительности как острую (длящуюся до 4 недель), подострую (длящуюся от 4 до 12 недель) и хроническую (длящуюся 12 недель и больше) [5].

Способствующие факторы БПО включают возраст — наибольшая частота наблюдается в третьем десятилетии жизни, а общая распространенность повышается до возраста 60–65 лет; уровень образования, психосоциальный статус, удовлетворенность работой, занятость и ожирение [6]. Хотя часто это самоограничивающееся состояние, не требующее

активного медикаментозного лечения, БПО — одна из самых распространенных причин обращения к терапевту во всем мире, которая становится причиной значительной прямой и косвенной экономической нагрузки на уровне индивидуума, семьи, сообщества, промышленности и правительства [1, 6, 7].

Лечение БПО направлено на облегчение боли и поддержание функции и включает фармакологические и нефармакологические средства [4]. Распространенные фармакологические методы облегчения БПО включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, трамадол, мышечные релаксанты и антидепрессанты. Однако эти вещества могут вызвать тяжелые нежелательные явления (НЯ) [8].

Данные из предыдущих поисковых клинических исследований, в которых применялось сочетание нуклеотидов и витамина В₁₂ или витаминов (В₁, В₆ и В₁₂) показали улучшение симптомов и функции у пациентов, получавших лечение болезненных состояний, таких как невралгия, проявления нейропатической боли, БПО и боль, связанная с остеоартритом [9–14]. Целью этого исследования было сравнение клинической переносимости и эффективности сочетания

тиамина нитрата, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина у пациентов с БПО в течение 60-дневного курса лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования

Это двойное слепое, рандомизированное, проспективное исследование с параллельными группами проведено на базе медицинской школы UNIFESO и больницы Рио-де-Жанейро, Бразилия, с апреля 2016 г. по март 2017 г.

Основной целью исследования была оценка переносимости лечения БПО. Дополнительной целью была оценка эффективности способов лечения БПО.

От каждого пациента получали письменное информированное согласие. Протокол соответствовал Хельсинкской декларации и требованиям надлежащей клинической практики, а также был одобрен местной независимой комиссией по этике (Centro Universitário Serrados Órgãos — UNIFESO — одобрение № 1.295.147). Это исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT 02640417.

ВЫБОРКА ПАЦИЕНТОВ

Включали пациентов, соответствующих следующим критериям: пациенты обоих полов, возраст ≥ 18 лет, клинические проявления острой БПО — длительностью ≤ 3 дней с даты скрининга, с функциональными изменениями или без, средней тяжести, определяемой как оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 20–80 мм. Женщины, способные к деторождению, должны были использовать подходящие методы контрацепции на протяжении исследования.

Основными критериями исключения были: известная аллергия или гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; необходимость в хирургическом лечении; сопутствующее лечение другими обезболивающими средствами; клинически значимые лабораторные отклонения; язва желудка или 12-перстной кишки; желудочное кровотечение, кровоизлияние в мозг или другие кровотечения; беременность, кормление грудью или отказ использовать приемлемые способы контрацепции для женщин, способных к деторождению; и любые заболевания или состояния, не совместимые с участием в исследовании.

ПРОЦЕДУРЫ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники лечились амбулаторно. Исследование включало три визита: перед лечением, визит 2 (через 30 дней лечения) и визит 3 (через 60 дней лечения). Каждый визит состоял из клинического осмотра и измерения показателей жизнедеятельно-

сти, лабораторных анализов, оценок БПО и функции. Эти переменные включали: оценку по ВАШ (от 0 = боль отсутствует до 100 = максимальная интенсивность боли); оценку по анкете Роланда Морриса для оценки БПО и инвалидности (RMQ), переведенной на бразильский вариант португальского языка и утвержденной, состоящей из 24 пунктов для оценки влияния БПО на функциональность, каждый из которых оценивали в 1 балл, таким образом, общая оценка могла быть от 0 до 24, более высокий балл отражает большую степень неработоспособности вследствие боли [15, 16]; а также оценку расстояния от пальцев до пола (РПП), для которой участника просили наклониться вперед как можно сильнее, не отрывая стоп от пола, с вытянутыми вперед руками, и измеряли расстояние от среднего пальца до пола в сантиметрах. При каждом визите во время исследования участников просили оценить свою боль на момент визита по шкале от 1 до 10 баллов (1 балл = наихудшая оценка и 10 баллов = наилучшая оценка). Кроме того, исследователь оценивал общее состояние участника по шкале 1–10 баллов (1 балл = наихудшая оценка и 10 баллов = наилучшая оценка) при каждом визите.

Во время окончательного визита в рамках исследования исследователь также оценивал общую эффективность и переносимость лечения по 4-уровневой шкале (плохая, приемлемая, хорошая и очень хорошая). На протяжении исследования оценивались НЯ и соблюдение рекомендаций по лечению.

Исследование было слепым для участников и исследователей. В нем использовалась уникальная упаковка и маркировка единиц препарата без указания назначенного исследуемого препарата. Рандомизация в группы исследуемых препаратов производилась с помощью программного обеспечения для случайного распределения. Рандомизация производилась последовательно в две группы, блоками по 10, с соотношением 1:1 между группами лечения.

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Участников рандомизировали в порядке обращения в исследовательский центр в одну из двух групп лечения. Группа А получала капсулы, содержащие активный препарат: 1,5 мг уридина трифосфата тринатриевой соли (эквивалентно 0,665 мг уридина) + 2,5 мг цитидина монофосфата динатриевой соли (эквивалентно 1,656 мг цитидина) + 1000 мкг гидроксикобаламина (Этна®, Laboratório Gross, Рио-де-Жанейро, Бразилия). Группа В получала таблетки в оболочке, содержащие активный препарат: 100 мг тиамина + 100 мг пиридоксина + 500 мкг цианокобаламина (Цитоневрин®, Merck, Рио-де-Жанейро, Бразилия). Для сохранения маскировки каждый

участник также получал плацебо, идентичное активному препарату другой группы. Участники в группе А получали плацебо в форме таблеток в оболочке, а участники в группе В — плацебо в форме капсул. Всем участникам назначали принимать по две капсулы и одной таблетке в оболочке трижды в день.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

План статистического анализа был одобрен и подписан до даты закрытия клинической базы данных и раскрытия схемы рандомизации для исследования. Было определено две выборки для анализа: выборка с назначенным лечением (ВНЛ) включала всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу лечения; выборка для оценки безопасности включала всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу лечения. В выборке для оценки безопасности оценивалась основная конечная точка (безопасности), тогда как в выборке с назначенным лечением оценивалась основная конечная точка эффективности.

Основной целью этого исследования была оценка переносимости лечения БПО. Основной конечной точкой был процент участников в каждой группе лечения с НЯ. Число пациентов, включенных в это исследование, вычисляли с учетом частоты НЯ, связанных с лечением, из предыдущих исследований обеих комбинаций, выполненных нашей группой, с предполагаемым различием в частоте НЯ $-0,12$ между группами ($0,14$ в группе нуклеотидов +В₁₂ и $0,26$ в группе комбинации витаминов В), с нуль-гипотезой, что пропорция пациентов с НЯ должна быть идентичной в обеих выборках. Критерии значимости (альфа) определяли при $0,050$, критерий был двухсторонним. При размере выборки 232 пациента на группу статистическая мощность исследования для получения статистически значимого результата составляла $90,1\%$, пропорциональное различие между группами оценивалось как $\pm 0,07$ (95 % ДИ: $-0,19, -0,05$). При предполагаемой частоте значительных отклонений 37% общее число включенных пациентов составило 318 на группу.

Дополнительные конечные точки, анализировавшиеся в ВНЛ, включали оценки по анкете RMQ (процент пациентов в каждой группе с улучшением ≥ 5 баллов), оценки по ВАШ во время визитов 2 и 3 по сравнению со значениями до лечения и РПП (процент пациентов в каждой группе с улучшением > 3 см по сравнению со значениями до лечения).

Для анализа данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism версии 8.4.3 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com). Исходные и демографические данные между группами сравнивали

с помощью непарного *t*-критерия или точного критерия Фишера для непрерывных и категориальных переменных, соответственно. Анализ основной конечной точки проводили с помощью точного критерия Фишера. Оценки эффективности (ВАШ, РПП и RMQ) анализировали в выборке с назначенным лечением с использованием анализа смешанных эффектов и затем критерия множественных сравнений Тьюки. Для сравнения категориальных переменных мы использовали критерий хи-квадрат или критерий Фишера, а непрерывные переменные анализировали при помощи *t*-критерия Стьюдента или анализа смешанных эффектов для повторных измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов

Всего для участия было рассмотрено 1073 субъекта, 436 исключили из-за несоответствия критериям включения. 643 субъектов рандомизировали: 317 в группу А и 317 в группу В (ВНЛ и для оценки безопасности (рис. 1). 28 участников в группе А и 48 в группе В выбыли досрочно, а 289 в группе А и 269 в группе В завершили исследуемое лечение.

Исходные характеристики пациентов

Демографические и исходные характеристики исследуемой выборки представлены в табл. 1. Демографические и клинические данные в исходный момент были сравнимы между группами лечения (за исключением среднего диастолического давления, которое было выше в группе А, и большего числа субъектов с эпизодами БПО в прошлом в группе А).

Безопасность

За период исследования 75 (24 %) пациентов в группе А и 105 (33 %) в группе В сообщили о НЯ. Хотя процент пациентов в выборке для оценки безопасности, сообщивших о НЯ, был выше в группе В, различие между группами не достигло статистической значимости ($P = 0,21$). Большинство НЯ, зарегистрированных в обеих группах лечения, затрагивали желудочно-кишечный тракт (табл. 2).

Всего во время исследования было зарегистрировано 374 НЯ за период лечения, 133 (35,6 %) из которых произошли в группе А и 241 (65,4 %) — в группе В. Оценка количества НЯ на участника в период исследуемого лечения показала больший процент участников с двумя и более НЯ в группе В ($\chi^2 = 17,04$; $df = 4$; $P = 0,002$). О серьезных НЯ не сообщалось. Два сильных НЯ (рвота, головная боль) описано в группе А и 13 — в группе В: головная боль ($n = 3$), гипокалиемия ($n = 2$), тошнота ($n = 2$), приливы крови ($n = 2$), мышечные судороги ($n = 1$), мышечная слабость ($n = 1$), потеря аппетита ($n = 1$) и рвота ($n = 1$). Как минимум одно НЯ,

возможно или вероятно связанное с исследуемыми препаратами, зарегистрировано у 17 (5,4 %) пациентов в группе А и 38 (12 %) в группе В; несмотря на это числовое различие, разница между группами не была статистически значимой ($P = 0,13$).

В группе А не было случаев НЯ, ведущих к отмене лечения, тогда как в группе В у 24 пациентов развилось как минимум одно НЯ, ставшее причиной

отмены лечения; статистически значимое различие между группами ($\chi^2 = 24,86$; $df = 1$; $P < 0,0001$). Эти НЯ включали: гипокалиемию ($n = 5$); тошноту ($n = 3$); мышечные судороги, головную боль, гиперурикемию, потерю аппетита, генерализованный зуд и вертиго ($n = 2$); в дополнение к прогрессирующему онемению рук, изменениям тактильной чувствительности кистей, мышечным судорогам, дискомфорту в брюш-

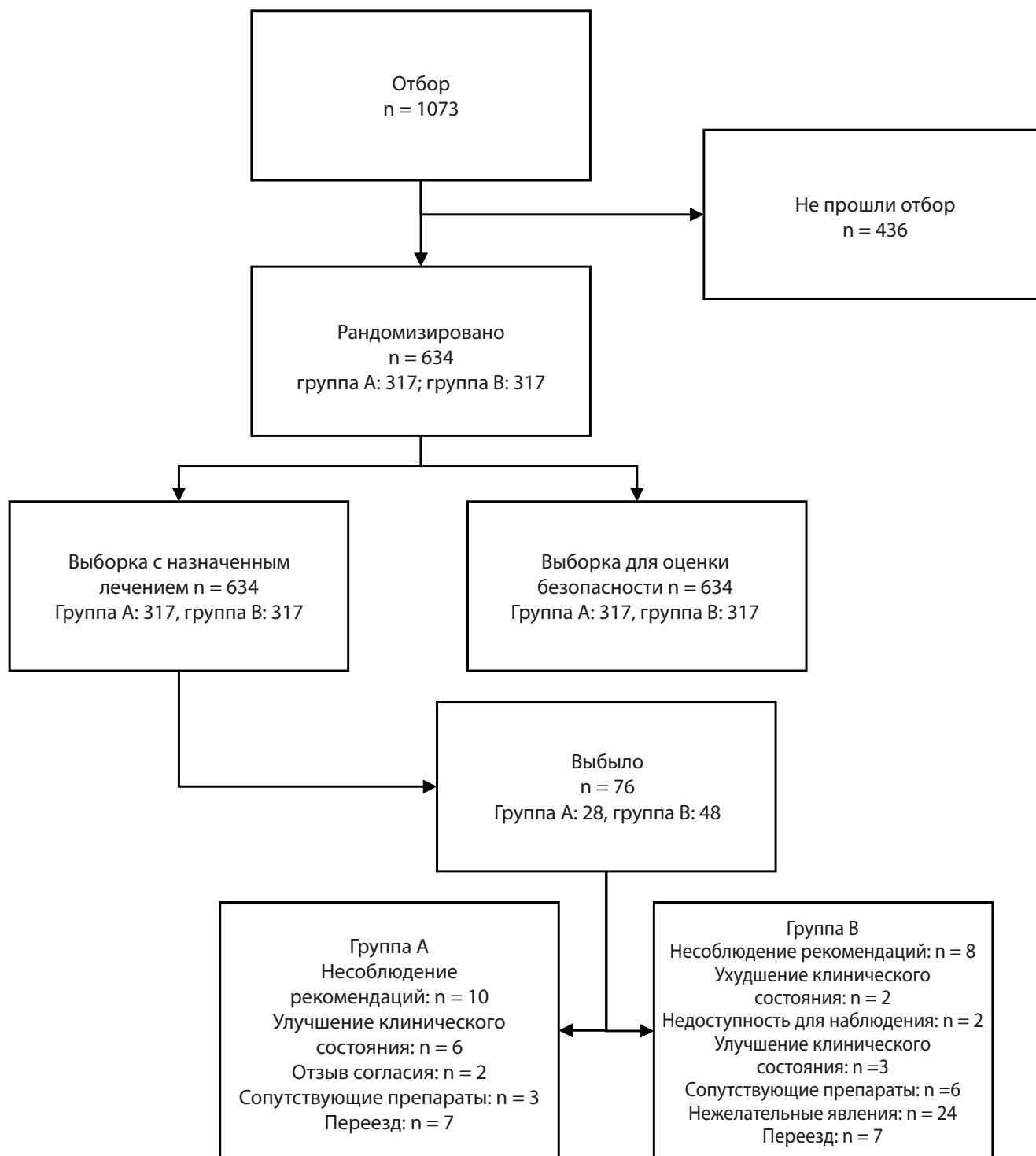


Рис. 1. Схема потока участников в ходе исследования.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 634)

Переменные	Группа А (n = 317)	Группа В (n = 317)	Всего (n = 634)
Возраст (лет), среднее (СО)	42,5 (11,0)	40,98 (9,8)	41,7 (10,5)
Пол, n (%)			
Мужчины	191 (60,3)	178 (56,2)	369 (58,2)
Женщины	126 (39,7)	139 (43,8)	265 (41,8)
Этническая принадлежность, n (%)			
Азиаты	3 (0,9)	5 (1,6)	8 (1,3)
Белые	131 (41,3)	143 (45,1)	274 (43,2)
Чернокожие	59 (18,6)	66 (20,8)	125 (19,7)
Мулаты	124 (39,1)	103 (32,5)	227 (35,8)
Индекс массы тела (кг/м ²) среднее (СО)	25,7 (3,2)	25,7 (3)	25,7 (3,1)
Рост (см), среднее (СО)	169,6 (9,1)	168,9 (8,5)	169,3 (8,8)
Вес (кг), среднее (СО)	74,5 (13,7)	73,5 (12,4)	74,0 (13,1)
Частота сердечных сокращений (уд/мин), среднее (СО)	69,2 (5,6)	69,2 (6,2)	69,2 (5,9)
Частота дыхания (в мин.), среднее (СО)	15,5 (2,04)	15,4 (2,2)	15,5 (2,1)
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), среднее (СО)	122,7 (8,0)	121,7 (7,8)	122,2 (7,9)
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), среднее (СО)	78,4 (8,5)	77,0 (8,9)	77,7 (8,7)

Примечания: Группа А: участники, получавшие лечение уридином, цитидином и витамином В₁₂. Группа В: участники, получавшие лечение витаминами В₁, В₆ и В₁₂.

Сокращения: уд/мин — ударов в минуту; мм рт. ст. — миллиметров ртутного столба.

ной полости, дискомфорту в желудке, онемению лица, онемению кистей, мышечным спазмам, ощущению покалывания в руках, ощущению покалывания в лице, зуду и зуду рук (n = 1) (у одного пациента могло быть более одного НЯ).

Боль по ВАШ

Исходные оценки боли по ВАШ были 51,4 мм (±11,4; 95 % ДИ: 50,2, 52,7) в группе А и 52,6 мм (±11,3; 95 % ДИ: 51,4, 53,9) в группе В. Средние оценки по ВАШ при каждом визите во время исследования

показаны на рис. 2. Средние оценки боли по ВАШ во время визита 2 составили 8,2 мм ± 9,4 (95 % ДИ: 7,1, 9,2) в группе А со средним различием по сравнению с данными до лечения 43,3 (95 % ДИ: 41,5, 45,1; P < 0,0001), тогда как в группе В средняя оценка боли по ВАШ во время визита 2 составила 12,6 мм ± 13,2 (95 % ДИ: 11,2, 14,1) со средним различием по сравнению с данными до лечения 39,96 (95 % ДИ: 37,8, 42,16; P < 0,0001). Во время визита 2 среднее различие оценок по ВАШ у пациентов группы А было выше, чем в группе В (-4,5; 95 % ДИ: — 7,2, — 1,8; P < 0,0001).

Таблица 2. Частота нежелательных явлений (НЯ) в каждой группе лечения по системно-органному классам (СОК) MedDRA

Нежелательное явление (СОК)	Группа А		Группа В	
	Визит 2 (n = 31) а	Визит 3 (n = 62)	Визит 2 (n = 46)	Визит 3 (n = 80)
Нарушения сердца	0	1	2	0
Нарушения со стороны уха и лабиринта	1	3	6	2
Глазные нарушения	0	3	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	0	0	7	15
Общие нарушения и реакции в месте введения	2	3	1	9
Инфекции и инвазии	0	2	0	0
Результаты исследований	1	3	8	12
Нарушения обмена веществ и питания	1	2	2	2
Нарушения костно-мышечной и соединительной тканей	1	0	6	16
Нарушения со стороны нервной системы	5	10	15	16
Психиатрические нарушения	3	7	5	3
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	16	59	23	71
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной полости и средостения	3	2	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0	3	6	2
Сосудистые нарушения	1	1	5	7
Всего НЯ	34	99	86	155

Примечания: Группа А: участники, получавшие лечение уридином, цитидином и витамином В₁₂. Группа В: пациенты, получавшие лечение витаминами В₁, В₆ и В₁₂.^а — число пациентов, сообщивших о НЯ в каждой группе при каждом визите.

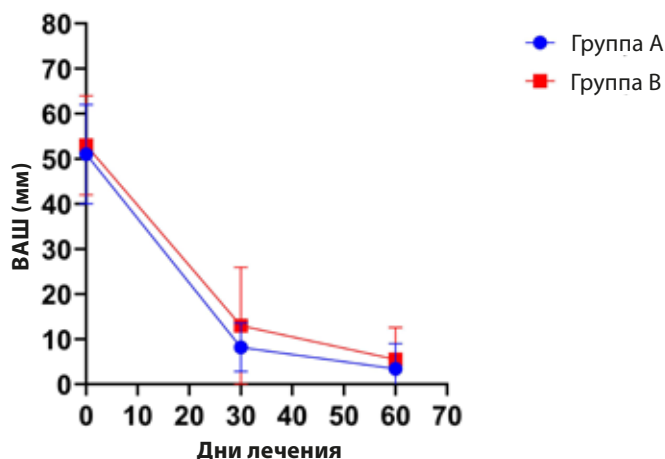


Рис. 2. Средние оценки боли по визуальной аналоговой шкале для групп лечения А и В.

Примечания: Участники в группе (А) получали лечение уридином, цитидином и витамином В₁₂. Участники из группы (В) получали лечение витаминами В₁, В₆ и В₁₂.

Сокращения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; В2 — визит 2 (через 30 дней лечения); В3 — визит 3 (через 60 дней лечения).

Во время визита 3 средние оценки по ВАШ в группе А дополнительно снизились до 3,4 мм ± 5,6 (95 % ДИ: 2,7, 4,0), в группе А со средним различием по сравнению с данными до лечения 48,1 (95 % ДИ: 46,3, 49,9) и 5,5 ± 7,1 (95 % ДИ: 4,7, 6,4), в группе В со средним различием по сравнению с данными до лечения 47,1 (95 % ДИ: 45,2, 49,0). Снижение оценки по ВАШ по сравнению с данными до лечения во время визита 3 было статистически значимым ($P < 0,0001$) как в группе А, так и в группе В. Во время визита 3 среднее различие при сравнении снижения оценки по ВАШ со значениями до лечения было выше в группе А (-2,1; 95 % ДИ: -3,7, -0,6; $P = 0,002$).

РПП

Среднее РПП до лечения было 28,1 см (± 7,4; 95 % ДИ: 27,3, 28,9) в группе А и 27,3 см (± 7,5; 95 % ДИ: 26,5, 28,1) в группе В. У всех получавших лечение участников наступило улучшение ≥ 3 см на 3 визите по сравнению со значениями до лечения (табл. 3). Из-

менение РПП по сравнению со значениями до лечения было статистически значимым ($P < 0,001$) в обеих группах через 30 дней (визит 2) и 60 дней (визит 3).

Анкета Роланда-Морриса

Оценки по RMQ до лечения были 14,2 (± 3,6; 95 % ДИ: 13,8, 14,6) в группе А и 13,4 мм (± 3,8; 95 % ДИ: 13,0, 13,8). На 3-м визите 287 (98,9 %) пациентов в группе А и 265 (97,8 %) в группе В показали улучшение ≥ 5 баллов по анкете RMQ. Средние оценки во время визита 2 составили 2,3 балла (± 3,0; 95 % ДИ: 1,9, 2,6) в группе А со средним различием по сравнению с данными до лечения 11,9 (95 % ДИ: 11,3, 12,5) и 3,3 (± 3,8; 95 % ДИ: 2,9, 3,7) в группе В со средним различием по сравнению с данными до лечения 10,1 (95 % ДИ: 9,5, 10,8).

В обеих группах отмечено дополнительное улучшение во время визита 3, в группе А средняя оценка составила 0,9 ± 1,8 (95 % ДИ: 0,7, 1,1) а в группе В — 1,3 ± 2,3 (95 % ДИ: 1,1, 1,6). Среднее различие по сравнению со значениями до лечения во время визита 3 составило 12,8 баллов (95 % ДИ: 12,1, 13,6) в группе А и 12,1 (95 % ДИ: 11,4, 12,7) в группе В.

Улучшение оценок в каждой группе лечения было статистически значимым ($P < 0,001$) во время визитов 2 и 3 по сравнению со значениями до лечения в обеих группах. При сравнении оценок между группами лечения обнаружено более выраженное уменьшение балла по RMQ в группе А во время визита 2 ($P = 0,005$), но не визита 3 ($P = 0,09$) по сравнению с оценками в группе В (рис. 3).

Соблюдение рекомендаций по лечению

Данные о соблюдении рекомендаций по лечению были доступны для 589 пациентов во время визита 2, медиана составила 103,0 % для таблеток (95 % ДИ: 103,5–104,1) и 103,0 % для капсул (95 % ДИ: 103,3–103,8). Во время визита 3 медиана степени соблюдения рекомендаций (данные 558 пациентов) составила 100,0 % (95 % ДИ: 99,8–100,1) для таблеток и 100,0 % для капсул (95 % ДИ: 99,7–100).

Таблица 3. Изменения расстояния от пальцев до пола во время лечения (выборка с назначенным лечением)

Группа лечения / визиты исследования	Среднее расстояние (СО)	Среднее различие ^а (95 % ДИ)	Значение P ^б
Группа А (n = 289)			
До лечения	28,1 (7,4)		
Визит 2	17,4 (8,0)	10,7 (9,8, 11,7)	< 0,0001
Визит 3	13,5 (7,7)	14,6 (13,5, 15,8)	< 0,0001
Группа В (n = 269)			
До лечения	27,3 (7,5)		
Визит 2	14,5 (8,2)	12,8 (11,7, 13,9)	< 0,0001
Визит 3	9,6 (6,2)	7,7 (16,6, 18,9)	< 0,0001

Примечания: Группа А: участники, получавшие лечение уридином, цитидином и витамином В₁₂. Группа В: участники, получавшие лечение витаминами В₁, В₆ и В₁₂.^а — По сравнению с данными до лечения; ^б — Критерий множественных сравнений Тьюки.

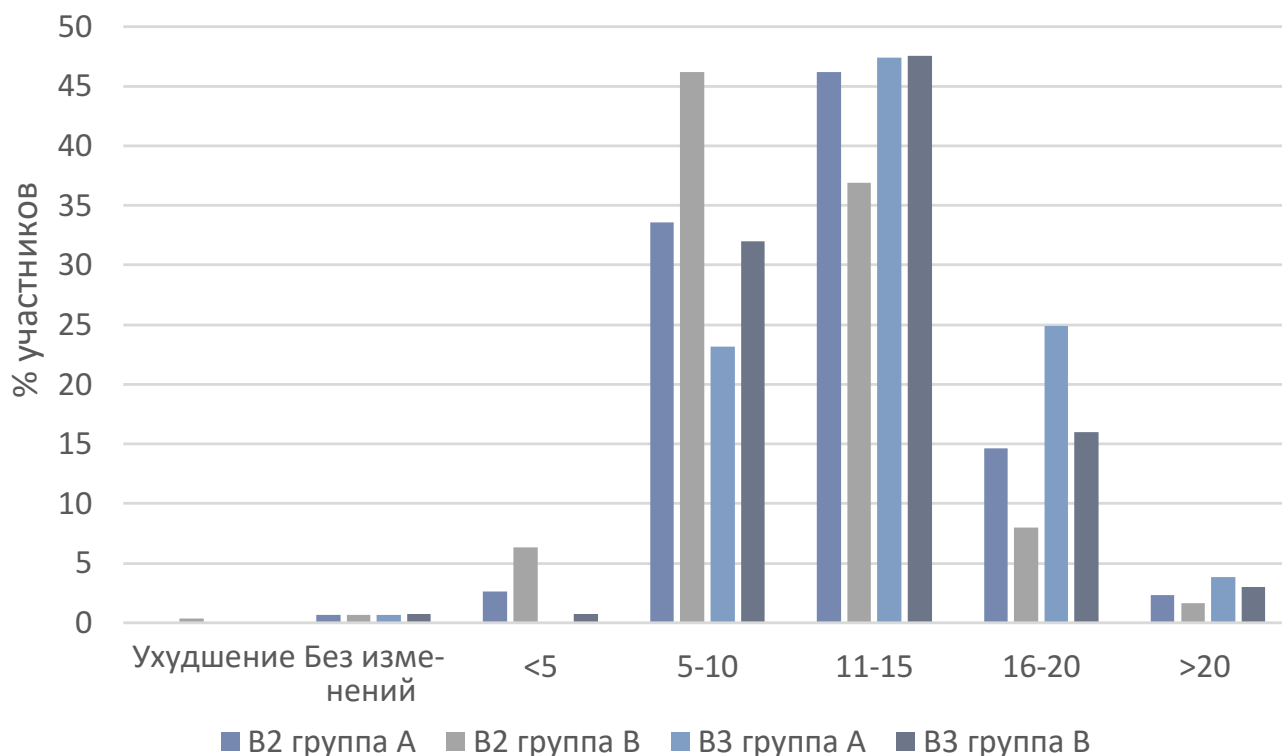


Рис. 3. Распределение изменения оценок по анкете RMQ во время визитов 2 и 3 по сравнению с исходными.

Примечания: график показывает процент участников в каждой группе лечения с ухудшением, без изменений и с улучшением (по категориям < 5, 5–10 баллов, 11–15 баллов, 16–20 баллов и > 20 баллов).

Сокращения: RMQ — анкета Роланда-Морриса; B2 — визит 2 (через 30 дней лечения); B3 — визит 3 (через 60 дней лечения).

Общая оценка болезненного состояния пациента

Общие оценки до лечения были сравнимы между группами ($\chi^2 = 2,9$; $df = 3$; $P = 0,96$). Во время визитов 2 и 3 эти оценки улучшились в обеих группах ($P < 0,0001$) без статистически значимого различия между группами в проценте пациентов с улучшением ($P = 0,06$ во время визита 2 и $P = 0,54$ во время визита 3).

Оценка общего состояния терапевтом

Оценки общего состояния терапевтом до лечения были сравнимы между группами ($P = 0,72$). Во время визитов 2 и 3 эти оценки улучшились в обеих группах ($P < 0,0001$) без статистически значимого различия между группами в проценте пациентов с улучшением ($P = 0,06$ во время визита 2 и $P = 0,54$ во время визита 3).

Оценка общей эффективности и переносимости лечения исследователями

Общая оценка эффективности и переносимости была сравнима исследователем в двух группах лечения. В целом, большинство исследователей оценили эффективность как хорошую или очень хорошую: 94 % в группе А и 90 % в группе В ($P = 0,36$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Здесь мы описываем первое сравнительное исследование сочетания нуклеотидов и витамина В₁₂ в сравнении с комбинацией витаминов В₁, В₆ и В₁₂ при 60-дневном курсе лечения у пациентов с БПО. Две схемы лечения были сравнимы по безопасности (основная конечная точка исследования) при оценке по частоте НЯ между субъектами, получавшими лечение. Однако число НЯ на субъекта было значительно выше среди пациентов, получавших сочетание витаминов В₁, В₆ и В₁₂, и только в группе, получавшей комбинацию витаминов В, были случаи прекращения лечения из-за НЯ. О серьезных НЯ за период лечения не сообщалось.

В предыдущих исследованиях данных комбинаций в меньших выборках использовались более короткие периоды лечения до 30 дней [9–13], однако более длительный период в настоящем исследовании, по-видимому, не привел к учащению НЯ. При сравнении результатов настоящего исследования с результатами Goldberg и соавт. общая частота НЯ среди 200 субъектов, получавших нуклеотид + витамин В₁₂ в течение 30 дней, составила 19 %, тогда как общая частота НЯ у субъектов, получавших такое же лечение в настоящем исследовании в течение 60 дней, составила 24 % ($P = 0,49$) [13].

НЯ, наблюдавшиеся во время лечения, согласовались с известными показателями безопасности обеих схем лечения, без ранее неописанных НЯ, связанных с лечением, на протяжении периода лечения в обеих группах. Желудочно-кишечные НЯ были самыми распространенными в обеих группах лечения, что согласуется с описанным набором НЯ в предыдущих исследованиях этих комбинаций. Известные побочные явления витамина B₁₂ включают аллергические реакции гиперчувствительности с кожными высыпаниями, сыпью и зудом, также описаны гипокалиемия, лихорадка, озноб, приливы крови, головокружение, тошнота и тремор [17, 18]. Ранее описанные побочные явления тиамин включают изменения кожи (изменение цвета, крапивница, зуд), гипергидроз, беспокойство и желудочно-кишечные симптомы (особенно тошноту). Известные побочные явления пиридоксина включают желудочно-кишечные симптомы, онемение и покалывание, головную боль, сонливость и повреждения чувствительных нервов (после длительного применения высоких доз) [18].

В одном исследовании у субъектов в обеих группах лечения отмечено значимое улучшение всех показателей БПО по сравнению с состоянием до лечения. Оценки боли по ВАШ значительно снизились после 30 дней лечения в обеих группах, при этом в группе А снижение оценки было более выраженным, чем в группе В, хотя это различие между группами отсутствовало через 60 дней лечения. Снижение интенсивности боли по оценке по ВАШ, наблюдавшееся при визите 2, сохранилось при визите 3, с дальнейшим значительным снижением оценок по ВАШ при визите 3. При оценке по RMQ на протяжении периода лечения отмечено значительное улучшение функции, с более выраженным снижением балльной оценки у пациентов, получавших сочетание нуклеотидов + витамина B₁₂. Положительное влияние на подвижность (РПП) через 30 дней лечения сохранилось и усилилось через 60 дней в обеих группах лечения. Это же наблюдалось для интенсивности боли, оценок по ВАШ и RMQ. Общие оценки пациентом и исследователем также значительно улучшились на протяжении периода лечения. Эти наблюдения говорят в пользу продолжения лечения в течение 60 дней при БПО.

Применение нуклеотидов и витамина B₁₂ при БПО и других болезненных нарушениях было предметом постоянных исследований, и предыдущие исследования дали обнадеживающие результаты [10, 13, 19]. У пациентов с компрессионной невралгией, связанной с дегенеративными ортопедическими изменениями тазобедренных суставов и позвоночника, лечение комбинацией нуклеотидов и витамина B₁₂

привело к значительному облегчению боли и улучшению функции [10]. В исследовании, в котором оценивалось применение сочетания нуклеотидов и витамина B₁₂ у пациентов с алкогольной полинейропатией, описано снижение боли и улучшение двигательной координации после внутримышечного введения комбинации в течение 6 дней с последующим приемом внутрь в течение 30 дней [11]. В предыдущем исследовании периферических нейропатий, включая БПО, такое же сочетание нуклеотидов и витамина B₁₂, как в настоящем исследовании, показало себя лучше монотерапии витамином B₁₂ для облегчения боли при оценке с помощью 100 мм ВАШ на протяжении 30 дней лечения [13].

Хотя пиримидиновые нуклеотиды цитидин и уридин не обладают прямым обезболивающим или противовоспалительным действием, они способствуют облегчению симптомов при нарушениях периферической нервной системы, что показано доклиническими исследованиями с экспериментальным повреждением нервов. В экспериментах на животных, в которых вызывали травму с размождением тканей, введение нуклеотидов ускорило восстановление аксонов и миелиновых оболочек при регенерации нервов и мышечных волокон с повышением скорости проведения по нервам [20–22]. Результаты дальнейших доклинических исследований показали повышение скорости проведения по нервам, увеличение числа белковых нейрофиламентов, повышение площади поверхности и толщины миелина аксонов и концентрации фосфолипидов фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембранах нервных клеток после введения нуклеотидов [23]. Позднее Chavushyan и соавт. описали усиленные реакции возбуждения и торможения у крыс после разможенной травмы седалищного нерва, получавших комбинацию нуклеотидов и витамина B₁₂, аналогичную применявшейся в настоящем исследовании, с восстановлением двигательной и чувствительной функции до уровня, сравнимого с неповрежденными конечностями после 30 дней лечения [24].

Путь реутилизации — один из путей, по которому нуклеотиды (пурин и пиримидин) синтезируются из промежуточных продуктов в пути деградации нуклеотидов. Цитидин (ЦМФ) и уридин (УТФ) поглощаются клетками, и цитидин деаминируется до уридина. Уридин фосфорилируется с образованием урациловых нуклеотидов под действием уридинкиназы, монофосфаткиназы — специфической в отношении уридинмонофосфата (УМФ), ЦМФ и дЦМФ — и неспецифической нуклеозиддифосфокиназы. УТФ, синтезированный в пути реутилизации, может предпочтительно использоваться для синтеза РНК в клеточных ядрах и способствовать поступлению

свободного УТФ в цитозоль вместе с синтезом УТФ de novo. Свободный УТФ может запасаться в гранулах или высвободиться для воздействия на пиридиновые рецепторы клеточной поверхности [24].

Механизмы, лежащие в основе терапевтического действия уридина и цитидина, по-видимому, обусловлены влиянием нуклеотидов на рецепторы пурина Р2Y1 и Р2Y2, которые, в свою очередь, опосредуют индуцированное нуклеотидами возбуждение чувствительных нейронов посредством ингибирования потенциал-зависимых калиевых каналов семейства Kv7 посредством повышения концентрации внеклеточного Ca²⁺, а также активируют ванилоидные рецепторы TRPV1 в ганглиях дорсальных корешков посредством активации протеинкиназы С [26]. Дополнительно показано, что пуриновые нуклеотиды индуцируют активацию постсинаптических адренергических рецепторов α1AR, участвующих в регуляции синаптической передачи, пластичности и двигательной активности [27].

В обоих предыдущих исследованиях сочетания нуклеотидов и витамина В₁₂ и монотерапии витамином В₁₂ в качестве контроля в контрольной группе описано облегчение боли и улучшение функции [10, 13], что подчеркивает важность В₁₂ в составе. В исследовании монотерапии витамином В₁₂ для внутримышечных инъекций при БПО у пациентов с люмбаго, вызванным механическими причинами или раздражением, Мауго и соавт. сообщили, что после 2-недельного периода лечения, состоявшего из инъекций витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг раз в сутки, отмечено значительное снижение боли и нетрудоспособности со статистически значимым отличием от контрольной группы, получавшей плацебо [28]. Витамин В₁₂ также показал клиническую эффективность при лечении диабетической нейропатии, в частности, снижение боли, перестезии, соматосенсорных и автономных симптомов, а также повышение скорости проведения [29–31].

В нервной системе витамин В₁₂ играет необходимую роль в синтезе миелина, метаболизме нервов и регенерации нейронов. Доклинические исследования на крысах показали, что витамин В₁₂ влияет на ноцицепцию и болевую реакцию с ускорением восстановления составного потенциала действия мышцы и зависимым от дозы снижением тактильной аллодинии [32–34]. Предложенные механизмы действия витамина В₁₂ для облегчения боли включают: стимуляцию регенерации и/или ремиелинизации нервов за счет накопления экзогенного В₁₂ [28]; избирательную блокаду проведения по чувствительным нервам [35], стимуляцию синтеза белка, необходимого для регенерации нервов за счет активации генной транскрипции [36].

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ относятся к семейству нейротропных витаминов В и играют важные роли в поддержании функции нервной системы; их недостаточность может привести к нарушениям периферической нервной системы [37]. Кроме того, данные доклинических и клинических исследований показали, что сочетание этих витаминов эффективно для лечения нейропатической боли и симптомов нейропатических состояний даже в отсутствие недостаточности этих витаминов В [14, 37].

Сильные стороны этого исследования заключаются, главным образом, в его длительности 60 дней, большом числе пациентов и оценок, выполненных в контексте БПО. Учитывая более благоприятные показатели безопасности и то, что в группе нуклеотидов + витамина В₁₂ не было случаев отмены лечения из-за НЯ, сравнительные клинические исследования этой комбинации при других типах периферических нейропатий также могут представлять интерес, так как при таких состояниях курсы лечения терапевтическими дозами витаминов В часто продолжают 60 дней или больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя в группе В процент субъектов с НЯ был выше, это различие не достигло статистической значимости. Однако > 60 % общего числа НЯ возникло в группе В, и в этой группе был выше процент субъектов с двумя или более НЯ во время лечения, и НЯ, приведшие к прекращению лечения, возникли только в группе комбинации витаминов В. Снижение интенсивности боли (ВАШ) через 30 дней лечения было более выраженным в группе нуклеотидов + витамина В₁₂ и эквивалентным между группами через 60 дней лечения. В обеих группах наблюдалось повышение эффективности по RMQ и РПП. Дополнительное облегчение боли, улучшение подвижности и функции, наблюдавшееся во время последнего визита в ходе исследования, говорит в пользу продолжения лечения БПО в течение 60 дней.

Литература

1. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98 (3):405–428. doi:10.1016/j.mcna.2014.01.003
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:769–781. doi:10.1016/j.berh.2010.10.002
3. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ.* 2006;332:1430–1434. doi:10.1136/bmj.332.7555.1430
4. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2017;389(10070):736–747. doi:10.1016/S0140-6736(16)30970-9
5. Chou R. Low Back Pain. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):ITC6–1. doi:10.7326/0003-4819-160-11-201406030-01006
6. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98(4):777–789. doi:10.1016/j.mcna.2014.03.005
7. Steenstra JA, Verbeek JH, Heymans MW, et al. Prognostic factors for duration of sick leave in patients sick listed with acute low back pain: a systematic review of the literature. *Occup Environ Med.* 2005;62 (12):851–860.

8. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):480–492. doi:10.7326/M16-2458
9. Mibielli MA, Diamante B, Cohen JC, et al. Safety and efficacy of a B-vitamin combination in the treatment of osteoarthritis-related pain. *Rev Bras Med.* 2007;64(1/2):36–41.
10. Goldberg H, Scussel AR Jr, Cohen JC, et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. *Rev Bras Med.* 2009;66(11):380–385.
11. Nunes CP, Scussel AB Jr, Goldberg H, et al. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. *Res Neurol.* 2013;16.
12. Mibielli MA, Nunes CP, Scussel AB Jr, et al. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *PST.* 2014;2(1):6–10.
13. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397–404.
14. Hakim M, Kurniani N, Pinzon R, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci.* 2018;9(1):32–39. doi:10.3126/ajms.v9i1.18510
15. Nusbaum L, Natour J, Ferraz M, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(2):203–210. doi:10.1590/S0100-879X2001000200007
16. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine.* 1983;8(2):141–144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004
17. Uhl W, Nolting A, Golor G, et al. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol.* 2006;44(sup1):17–28. doi:10.1080/15563650600811755
18. Brayfield A, Ed. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 39th ed. London: Pharmaceutical Press; 2017.
19. Serra JP, Veciana MG, Bordas LB. Efectos terapeuticos de una asociacion de C.M.P., U.T.P., y vitamina B12 en cincuenta casos de neuropatias perifericas. *N Engl J Med.* 1972;VI(64):1–7.
20. Wattig B, Heydenreich F, Schalow G, et al. Nucleotide beschleunigen die nerve regeneration. *Z Klin Med.* 1991;46:1371–1373.
21. Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. *Arzneimittel-Forschung.* 1992;42(II):1075–1078.
22. Wattig B, Schalow G, Madauss M, et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem.* 1992;(Suppl–Band XLII; S):333–339.
23. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in the gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res.* 2006;1088:83–92. doi:10.1016/j.brainres.2006.03.019
24. Chavushyan VA, Gevorgyan LR, Simonyan KV. Assessment of the efficacy of nucleotide therapy after sciatic nerve injury. *Neurosci Behav Physiol.* 2015;45(7):820–828. doi:10.1007/s11055-015-0149-x
25. Anderson CM, Parkinson FE. Potential signalling roles for UTP and UDP: sources, regulation and release of uracil nucleotides. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(10):387–392. doi:10.1016/S0165-6147(97)01106-1
26. Yousuf A, Klinger F, Schicker K, Boehm S. Nucleotides control the excitability of sensory neurons via two P2Y receptors and a bifurcated signaling cascade. *Pain.* 2011;15(8):1899–1908. doi:10.1016/j.pain.2011.04.016
27. Mukherjee C, Lejkowitz RJ. Desensitization of beta-adrenergic receptors by beta-adrenergic agonists in a cell-free system: resensitization by guanosine 5'-(beta gamma-imino) triphosphate and other purine nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73(5):1494–1498. doi:10.1073/pnas.73.5.1494
28. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4:53–58.
29. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med.* 1999;38(6):472–475. doi:10.2169/internalmedicine.38.472
30. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A. Methylcobalamin in chronic diabetic neuropathy. A double-blind clinical and electrophysiological study. *Clin Trials J.* 1986;23:130–140.
31. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:105–111.
32. Wantanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122:140–143. doi:10.1016/0022-510X(94)90290-9
33. 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.
34. 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(6):1–11. doi:10.1358/mf.2008.30.6.1254247
35. Takeshige C, Ando Y, Ando M. Effects of vitamin B12 and aldosterone on the conduction of sensory and motor nerve impulse. *Vitamins.* 1971;44:272–282.
36. Pfohl-Leszakowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry.* 1991;30:8045–8051. doi:10.1021/bi00246a024
37. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MOB. Vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2019;00:1–9.