Эффективность и безопасность ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической дорсопатии

Живолупов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Введение. Болевые синдромы (БС) являются самыми распространенными проявлениями неврологической патологии в клинической практике. Среди нозологических форм, в рамках которых развиваются БС, преобладают дорсопатии (ДП). В частности, скелетно-мышечные боли в нижней части спины возникают ежегодно у 25–40 % человек в мировой популяции; при этом, к сожалению, у 50–80 % из них после купирования острой боли те или иные симптомы ДП возвращаются в течение первого года вновь [1]. Данное обстоятельство косвенно свидетельствует о том, что несмотря на длительное изучение данной проблемы и огромное количество исследований, посвященных ей, в настоящее время идеальной стратегии лечения БС, предполагающей не только купирование боли, но и предупреждение её хронизации, не существует. В связи с этим очевидна необходимость ревизии доктрины БС и особенно методов и способов их терапии, используемых в клинической практике. Особенно это касается постулата о первостепенности и исключительности противовоспалительной терапии при лечении больных данной категории, который, с одной стороны, снижает вероятность безопасности терапии коморбидных пациентов, а с другой стороны, предполагает несистемный анализ ноцицептивного контента, поскольку интенсивность БС зависит от большого числа взаимосвязанных воспалительных и нейрофизиологических механизмов. Поэтому рациональное купирование клинического симптомокомплекса ДП нельзя сводить только к правильно спланированной противовоспалительной терапии, а требуется разработка принципиально новых стратегических инициатив, среди которых центральную роль играют адъювантные ко-анальгетики (АКА), целью применения которых является повышение эффективности и безопасности терапии. Линейка препаратов, относящихся к АКА, достаточно широка; в связи с этим разные медицинские сообщества отдают предпочтение тем или иным лекарственным средствам. В зависимости от механизма действия АКА условно подразделяют на:

— специфические, модулирующие определенные сегменты ноцицептивного матрикса (НЦМ): наркотические анальгетики, психотропные и антихолинэстеразные средства, антиконвульсанты и антидепрессанты, миорелаксанты, хондропротекторы;

— мультимодальные, воздействующие на несколько сегментов НЦМ: нейротропные витаминные комплексы (витамины группы В).

Анальгетический эффект витаминов группы В объясняется их мультимодальным действием, включающим противовоспалительный и антиоксидантный эффект вследствие активации аденозиновых рецепторов и модуляции потенциалзависимых натриевых каналов (тиамин), блокады пуринергических рецепторов P2X (витамин B_6), а также ГАМКергического и серотонинергического эффектов (витамин B_{12} и B_6) [2].

Данное положение было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях; в частности, как совместное, так и раздельное применение тиамина, пиридоксина и цианокобаламина обеспечивало обезболивающий эффект у мышей с моделью химически индуцированной боли, которая не устранялась применением налоксона [3]. По мнению авторов данного исследования, анальгетический эффект обусловлен угнетением синтеза медиаторов воспаления и вызванных ими локальных реакций. При этом очевидно, что существует категория пациентов с ДП, у которых коморбидная патология вызывает дефицит витаминов группы В, вследствие недостатка их поступления в организм и/или ускоренной утилизации. Например, вероятность развития дефицита этих витаминов существенно возрастает у пациентов с дефицитом питания, злоупотребляющих алкоголем, страдающих сахарным диабетом (прием метформина снижает уровень витамина B_{12} в крови), заболеваниями желудочно-кишечного тракта и т. д. В этих случаях назначение витаминов группы В больным с ДП имеет двойное назначение: купирование дефицита нейротропных витаминов для профилактики вторичных повреждений нервной системы (например, B_{12}-дефицитные когнитивные нарушения или фуникулярный миелоз) и модуляция ноцицептивного трафика. Именно поэтому опыт клинического применения нейротропных витаминов в составе комплексной терапии неврологических больных исчисляется несколькими десятилетиями.

В последние годы широкое применение получили комбинированные комплексы витаминов группы В, в состав которых, благодаря современным технологиям, входят B_1, B_6 и B_{12} в адекватных терапевтическим потребностям дозировках. Одним из представителей этой группы препаратов является Нейромультивит; раствор для внутримышечного введения (ООО «Бауш Хелс», Россия) содержит в одной ампуле (2,0 мл) 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1,0 мг цианокобаламина. Отличительной особенностью инъекционной формы является то, что в её состав не входит лидокаин; это значительно снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Одна таблетка Нейромультивита содержит 100 мг тиамина гидрохлорида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,2 мг цианокобаламина.

Целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической ДП. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что эффективность и безопасность применения Нейромультивита были изучены в ходе проведенного в России открытого клинического исследования пациентов с осложненной формой ДП (спондилогенной радикулопатией L5 — S1); при этом следует учитывать, что назначение витаминов группы В в случае наличия патологии периферической нервной системы (ПНС) вполне понятно, но остается открытым вопрос, насколько обосновано их назначение при наличии БС без признаков поражения ПНС [4].

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели было проведено проспективное многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование на территории Российской Федерации по оценке эффективности ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит при лечении пациентов с острой или обострением хронической ДП. Нейромультивит назначался в рамках рутинной клинической практики согласно утвержденной локально инструкции по применению препарата, касающейся доз, продолжительности терапии, популяции и показаний; в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией (антигипертензивные препараты, статины и др.).

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности БС после курса ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит (7 дней внутримышечно по 2,0 мл ежедневно, далее в течение 14 дней в таблетированной форме по 1 таблетке 3 раза в день) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В качестве вторичных конечных точек исследования были выбраны оценка динамики качества жизни и определение впечатления пациента и врача об эффективности лечения после курса лечения на основании общепринятых критериев:

1) оценка интенсивности боли и связанных с ней функциональных расстройств по опроснику Роланда-Морриса;

2) определение качества жизни по опроснику QL-5D-5L;

3) впечатления пациента об эффективности лечения (7-балльная система оценки);

4) впечатления врача об эффективности лечения (7-балльная система оценки).

В программу были включены 134 пациента с острой или обострением хронической ДП шейно-грудной или пояснично-крестцовой локализации, не требующей хирургического лечения. Большинство пациентов составили женщины (м : ж = 1 : 1,13); средний возраст — 44,4 [20; 74] лет с длительностью заболевания 7,4 ± 6,3 суток; различия по возрасту между мужчинами и женщинами в анализируемой выборке не достигали статистической значимости по критерию Манна-Уитни (p = 0,063).

Критерии включения больных в исследование:

1. Возраст пациентов — от 18 до 75 лет.
2. Установленный диагноз «Дорсопатия», острая форма и фаза обострения хронической формы с длительностью БС не более 3-х недель.
3. Средняя или выраженная интенсивность боли (более 60 мм по ВАШ).
4. Русский язык является родным.
5. Наличие подписанного и датированного Информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Беременность или грудное вскармливание.
2. Наличие признаков выраженной или тяжелой депрессии по опроснику Бека (более 20 баллов).
3. Серьезное нарушение зрения.
4. Инфекционные заболевания на момент включения.
5. Онкологические заболевания в анамнезе и на момент проведения скрининга.
6. Декомпенсированные нервно-психические заболевания, включая шизофрению, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, деменцию и др., затрудняющие участие пациента в исследовании.
7. Алкоголизм, токсикомания или наркотическая зависимость.
8. Уровень образования менее 8 лет.

Пациент считался исключенным из исследования, если его участие было прекращено до завершения планируемых визитов / оценок, указанных в протоколе. Пациенты могли быть исключены из исследования по любой из следующих причин:

- Нежелательные явления (НЯ);
- Непереносимость препарата Нейромультивит;
- Добровольный отказ от участия (по желанию пациента);
- По решению исследователя;
- Другие причины.

По данным клинико-неврологического (с проведением нейро-ортопедических тестов) и нейровизуализационного (МРТ в 100 % случаев) обследования спондилоартроз оказался наиболее вероятным триггером боли у 67 / 50 % пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения (ПКПС) выявлено у 34 / 25,4 %, протрузия или грыжа межпозвонкового диска — у 24 / 17,9 %; у 17 / 12,7 % пациентов боль в спине развивалась в рамках посткоронавирусного синдрома.

Наибольшее количество больных (по 50 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 60–74 балла (среднее значение — 74,99, таблица 2, 3) и сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов. Все параметры и данные о включенных пациентах вводились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) для последовательной статистической обработки результатов программы и были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов.

Каждый пациент, включенный в исследование, находился под наблюдением в течение всего курса приема Нейромультивита (всего 4 визита: 1-й — скрининг, 2-й — через 3 дня от начала лечения, 3-й — через 7 дней от начала лечения, 4-й — через 3 недели, по завершению курса лечения).

Особое внимание уделялось контролю безопасности применения препарата Нейромультивит. Каждое НЯ было задокументировано с указанием на интенсивность, дату начала и окончания, продолжительность, способ устранения, результаты, изменения.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 («StatSoft, Inc.», США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [5]. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна-Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05.

Таблица 1. Динамика параметров ВАШ по визитам

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE
1	134	74,99	74,5	60	100	70	80	9,98	13,31	0,86
2	134	48,87	50	4	90	32,75	65	20,49	41,94	1,77
3	134	33,19	30	0	70	20	50	19,34	58,27	1,67
4	134	10,49	5	0	50	1	15	12,89	122,95	1,11

Результаты исследования. В целом, применение ступенчатой терапии препаратом Нейромультивит способствовало снижению интенсивности болевого синдрома у участников исследования (табл. 1). При этом изменение распределения пациентов по силе боли по шкале ВАШ (в соответствии с рекомендациями [6, 7]) являлось статистически значимым ($p < 0{,}0001$, Тест Бхапкара).

Для стандартизации оценки эффективности терапии в работе использовались рекомендации ВОЗ, в соответствии с которыми медицинское воздействие считается эффективным, если степень снижения интенсивности боли составляет не менее 30 %, но оптимальным считается снижение боли на 50 % и более [8]. В связи с этим уже на 2-м визите все пациенты были условно разделены на две группы: «респондеры» (105 больных с уменьшением боли более, чем на 50 % относительно показателя ВАШ на 1 визите; 54 женщины, 51 мужчина) и «нереспондеры» — 29 больных (17 женщин, 12 мужчин) с уменьшением боли менее, чем на 50 % относительно показателя ВАШ на 1-м визите.

Различия по возрасту и полу между группами не достигали статистической значимости (тест Манна-Уитни, $p = 0{,}323$; Х-квадрат Пирсона (p) — 0,23, 0,63 соответственно), что косвенно свидетельствует в пользу отсутствия характерных признаков профиля (по полу и возрасту) пациента с болью в спине,

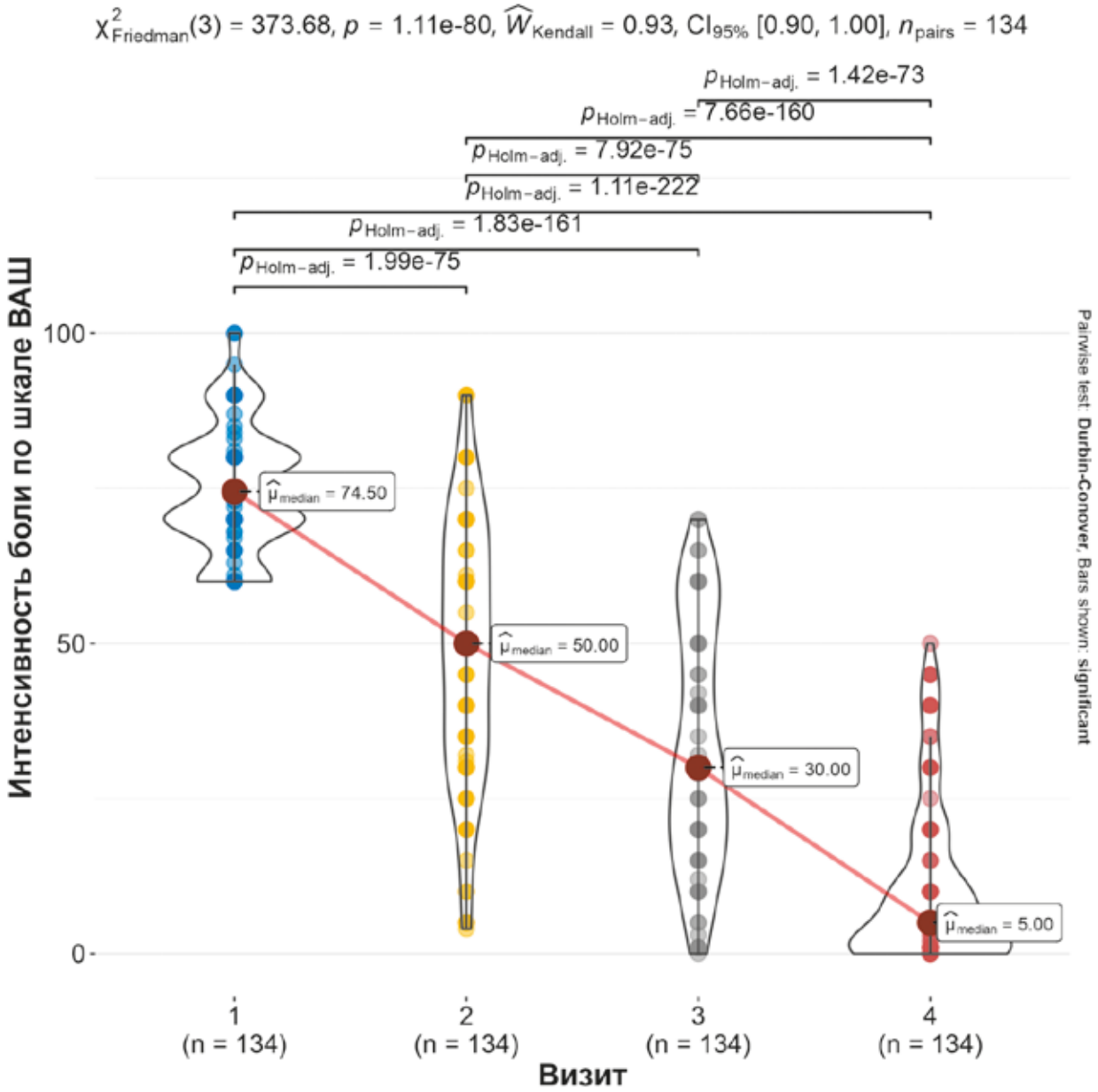


Рис. 1. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и *p*-value парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони).

который наиболее вероятно будет «положительно отвечать» на обезболивание с помощью витаминов группы В.

После второго визита респондеры продолжали принимать Нейромультивит в соответствии с программой исследования, а нереспондеры для купирования боли кратковременно (2–4 дня) по требованию дополнительно принимали различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): Мелоксикам (7,5 мг в сутки), Напроксен (200 мг в сутки), Флурбипрофен (8,75 мг в сутки), Диафлекс (50 мг в сутки). Как следствие, на следующих визитах интенсивность боли по шкале ВАШ продолжала клинически и статистически снижаться в обеих группах ($p < 0{,}0001$) (рис. 1).

При этом наибольший показатель эффективности лекарственной терапии был выявлен между 1-м и 4-м визитами (86 %), а также между 3-м и 4-м — 54 %, что свидетельствует о дозозависимом эффекте Нейромультивита.

Именно поэтому от визита к визиту изменялась конфигурация соотношения количества пациентов по степени выраженности болевого синдрома (рис. 2).

В частности, ко второму визиту улучшение наблюдалось у 87 % пациентов, а на последнем визите — у 100 % пациентов, а снижение значений показателя ВАШ составило в среднем 86 %. Сравнительный анализ характера положительной динамики в рассматриваемых группах больных выявил более отчетливые результаты в группе респондеров. Эффективность проводимой терапии в виде снижения интенсивности боли по шкале ВАШ на 2-м и 3-м визитах в группе респондеров была достоверно выше, чем в группе нереспондеров (38 %, 37 % и 26 %, 18 % соответственно) — тест Манна-Уитни, $p = 0{,}0027$; тест Фишера, $p = 0{,}0043$ для второго визита; тест Манна-Уитни, $p = 0{,}0045$; тест Фишера, $p = 0{,}00038$ для третьего визита. В связи с этим распределение пациентов по силе боли статистически значимо различалось

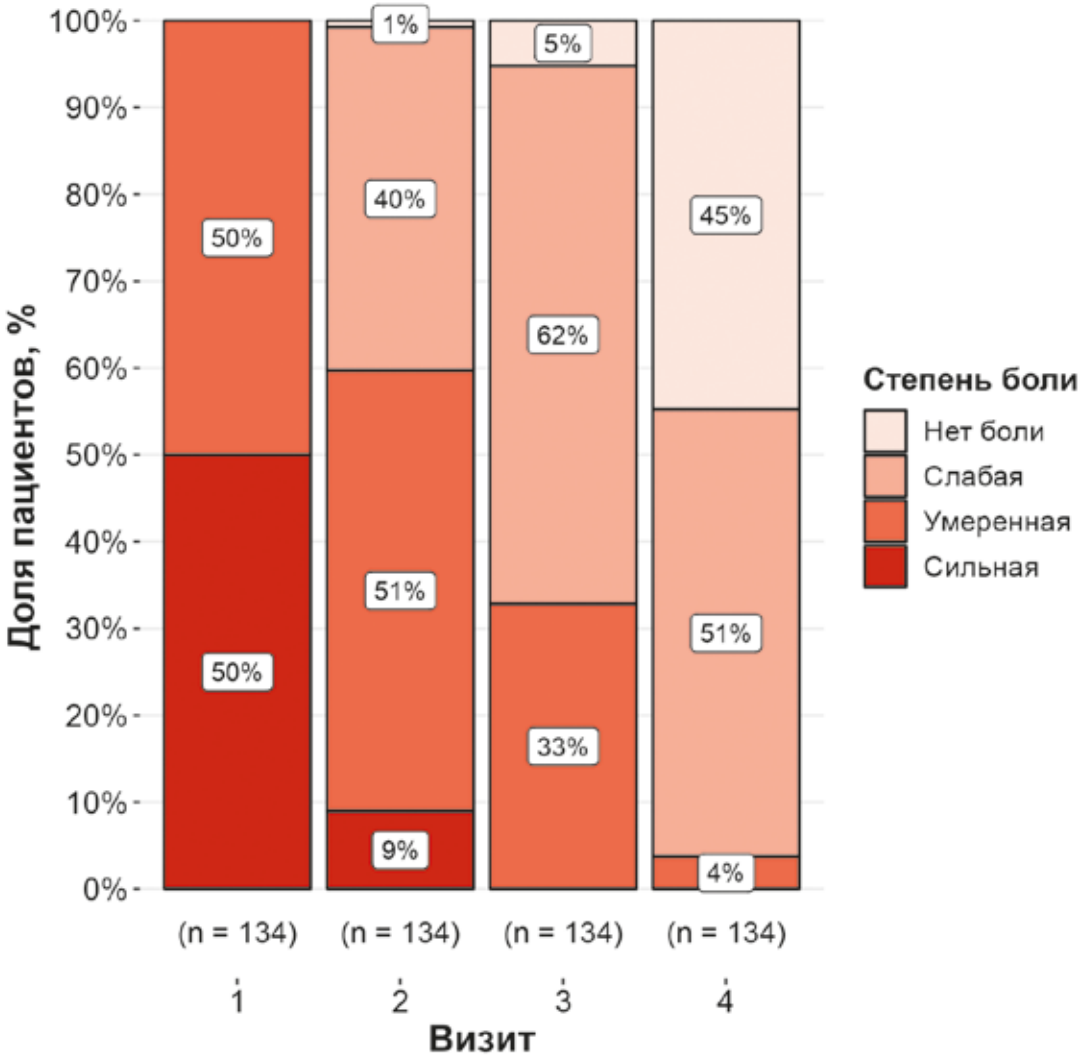


Рис. 2. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ВАШ

между респондерами и нереспондерами на 2-м и 3-м визитах; более того, в обеих группах снижение показателя ВАШ между визитами было статистически значимо (p < 0,05).

Тем не менее, нельзя не учитывать, что у части больных между 2-м и 3-м визитами не было положительной динамики или даже выявлялось некоторое ухудшение: в группе респондеров — 10 % и 2 % соответственно, а в группе нереспондеров — 3 % и 7 %. Между 3-м и 4-м визитами данные показатели снижались преимущественно в группе респондеров до 5 % и 3 %. Данное обстоятельство, с одной стороны, свидетельствует в пользу обоснованности проведения комплексной терапии больным данного профиля. С другой стороны, отражает сложности медикаментозного контроля болевого трафика, имеющего временную и пространственную конфигурацию в рамках целостного организма и зависящего от большого количества недостаточно изученных факторов.

Снижение интенсивности болевого синдрома в процессе лечения естественным образом сопровождалось улучшением жизнедеятельности больных между 1-м и 4-м визитами. Выявлено клинически и статистически значимое снижение значений показателя между визитами, в среднем на 85 % (p < 0,0001); к окончанию исследования (4-й визит) улучшения относительно начала исследования наблюдались у 98 % пациентов. Значительные нарушения жизнедеятельности (> 7 баллов) сохранились только у 2 (1 %) пациентов.

Сравнительный межгрупповой анализ динамики жизнедеятельности у обследованных больных, также как и в отношении показателей ВАШ, выявил существенные и достоверные различия (табл. 2) — тест Манна-Уитни, p = 0,00001.

Снижение интенсивности болевого синдрома и восстановление жизнедеятельности больных лежало в основе положительного общего клинического впечатления от проводимой терапии по шкале тяжести CGI-S — 62 %; при этом максимальная промежуточная динамика данного показателя наблюдалась между 3-м и 4-м визитами — 39 %.

Анализ перераспределения пациентов между подгруппами тяжести по шкале CGI-S показал их достоверную статистическую значимость *p* < 0,0001 (тест Бхапкара) между визитами. Проводимая терапия приводила к статистически значимому снижению тяжести расстройств по шкале CGI-S между визитами (*p* < 0,0001); а на последнем визите улучшение наблюдалось у 92 % пациентов, у 66 % пациентов состояние по шкале тяжести CGI-S соответствовало норме.

Межгрупповой анализ динамики данного показателя выявил, что на 1-м и 3-м визитах значения параметра CGI-S статистически значимо различались между группами респондеров и нереспондеров по баллам (тест Манна-Уитни, p = 0,00007, тест Фишера, p = 0,0002 — на 1-м визите; тест Манна-Уитни, p = 0,002, тест Фишера, p = 0,007 — на 2-м визите). Эффективность снижения значений параметра CGI-S на 2-м и 4-м визитах в группе респондеров была выше, чем в группе нереспондеров; в обеих группах снижение показателя CGI-S было статистически значимым (p < 0,05) начиная со 2-го визита. В группе нереспондеров снижение показателя CGI-S между 1-м и 2-м визитами было статистически не значимо; но на 4-м визите группы респондеров и нереспондеров не различались по показателю CGI-S.

Одной из межгрупповых отличительных особенностей динамики параметра CGI-S было максимальное промежуточное улучшение данного показателя между 3-м и 4-м визитами в группе респондеров (46 %), в то время как аналогичное отклонение в группе нереспондеров выявлено между 2-м и 3-м визитами — 25 %, что предполагает терапевтический эффект от краткосрочного применения НПВП пациентам этой группы.

Аналогичная положительная динамика на проводимую терапию выявлена у рассматриваемой когорты больных по шкале общего клинического впечатления CGI–I (изменения в процессе лечения), которая позволила подытожить эффективность применения Нейромультивита (табл. 3, рис. 3).

Выявлено статистически значимое клиническое улучшение по шкале CGI–I между визитами (p < 0,0001). Максимальная положительная динамика наблюдалась между 1-м и 4-м визитами (31 %, медианное снижение 50 %), а также между 3-м и 4-м — 21 %.

В целом, к окончанию исследования 96 % пациентов оценивали своё состояние по шкале тяжести CGI–I как «Очень сильное улучшение» (78 %) или «Сильное улучшение» (18 %), ухудшение состояния выявлено

Таблица 2. Динамика изменения показателя между визитами в группах респондеров и нереспондеров.

Группа	Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы ВАШ (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
				С улучшением	Без изменений	С ухудшением
Респондеры	1–4	–8,24 (4,43)	–89 %	104 (99 %)	1 (1 %)	0
Нереспондеры		–7,48 (3,95)	–71 %	27 (93 %)	2 (7 %)	0

Таблица 3. Динамика изменения показателя CGI–I между визитами.

Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы CGI–I (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
1–2	–0,69 (1,67)	–9 %	71 (53 %)	44 (33 %)	19 (14 %)
2–3	–0,56 (0,86)	–12 %	69 (51 %)	57 (43 %)	8 (6 %)
3–4	–0,78 (0,87)	–21 %	86 (64 %)	41 (31 %)	7 (5 %)
1–4	–2,02 (1,6)	–31 %	115 (86 %)	3 (2 %)	16 (12 %)

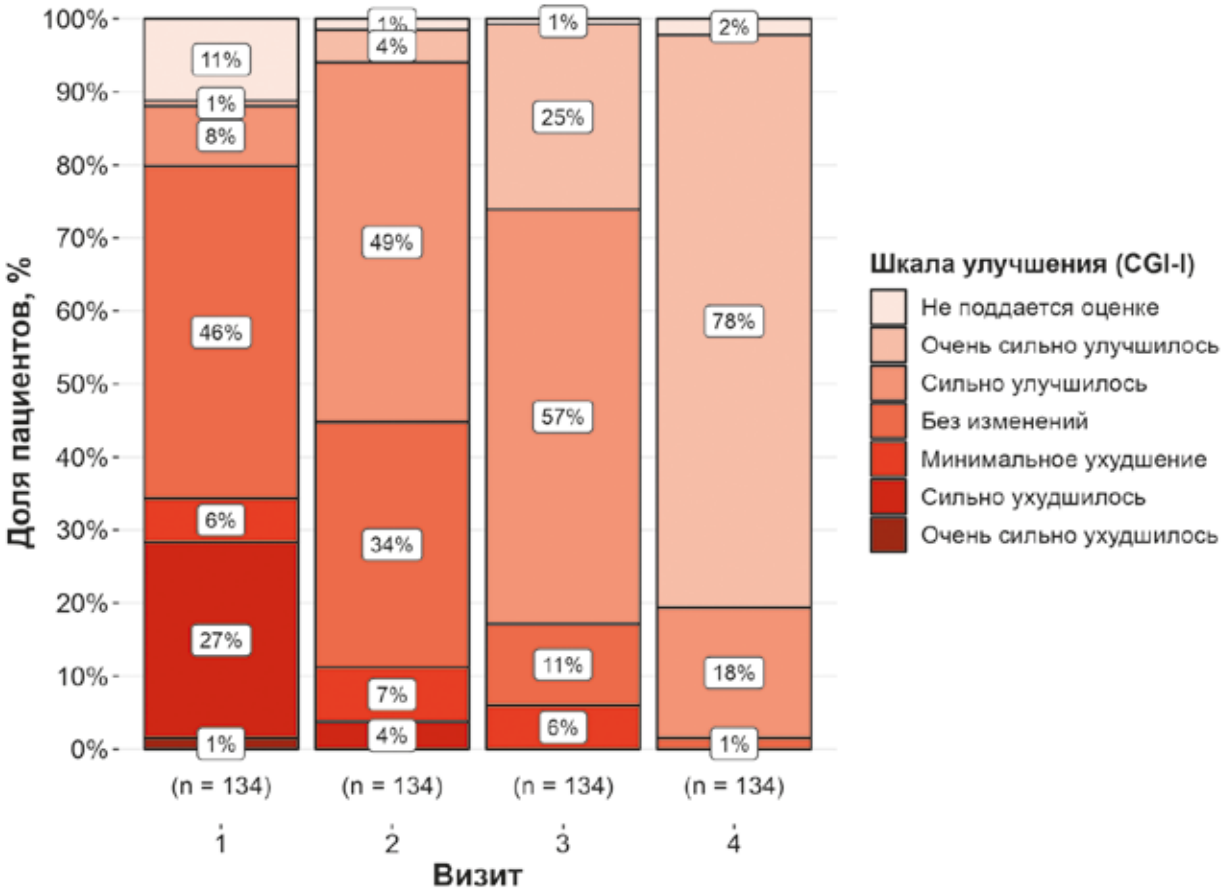
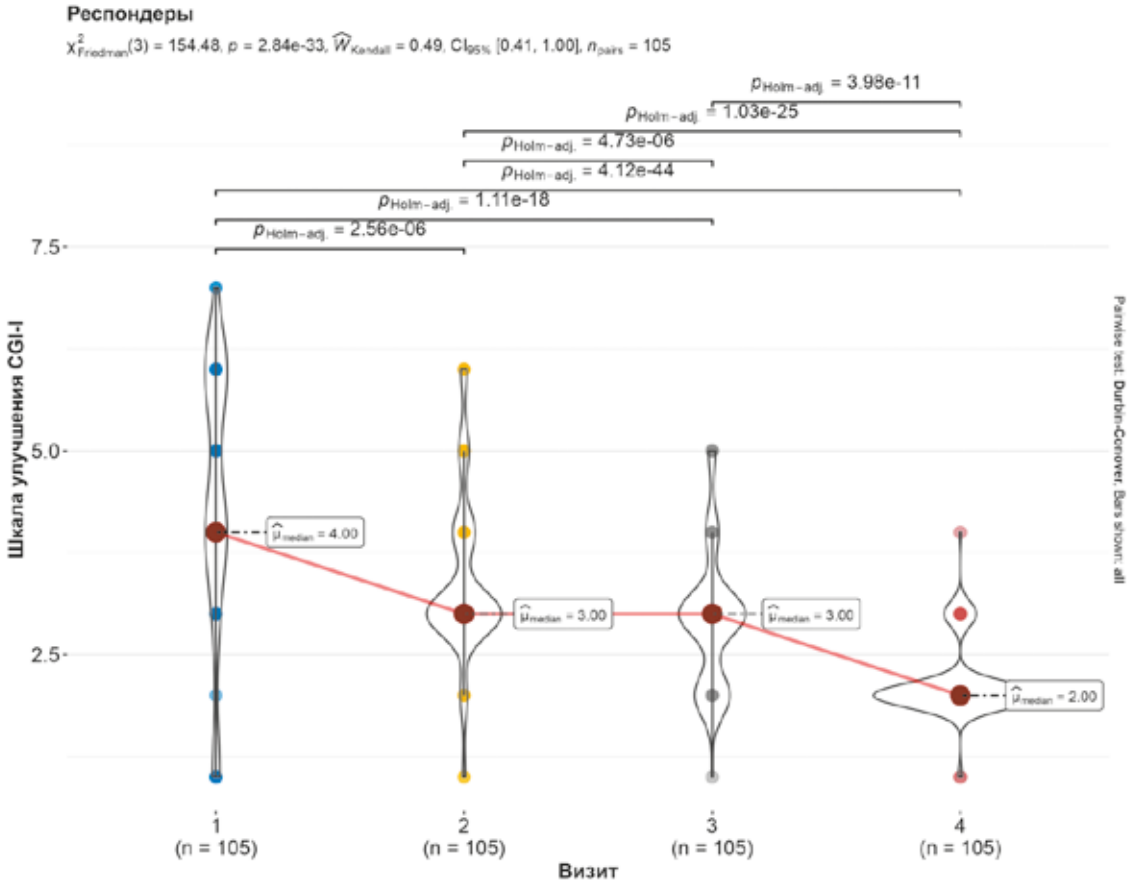


Рис. 3. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям параметра CGI–I.

Таблица 4. Динамика изменения показателя между визитами в обеих группах.

Визиты	Среднее изменение в баллах шкалы CGI–I (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
Группа респондеров					
1–2	–0,92 (1,78)	+7 %	70 (67 %)	19 (18 %)	16 (15 %)
2–3	–0,49 (0,88)	–9 %	47 (45 %)	52 (50 %)	6 (6 %)
3–4	–0,76 (0,88)	–20 %	67 (64 %)	32 (30 %)	6 (6 %)
1–4	–2,17 (1,7)	–31 %	89 (85 %)	2 (2 %)	14 (13 %)
Группа нереспондеров					
1–2	0,17 (0,71)	+17 %	1 (3 %)	25 (86 %)	3 (10 %)
2–3	–0,83 (0,76)	–21 %	22 (76 %)	5 (17 %)	2 (7 %)
3–4	–0,83 (0,85)	–23 %	19 (66 %)	9 (31 %)	1 (3 %)
1–4	–1,48 (1,02)	–29 %	26 (90 %)	1 (3 %)	2 (7 %)



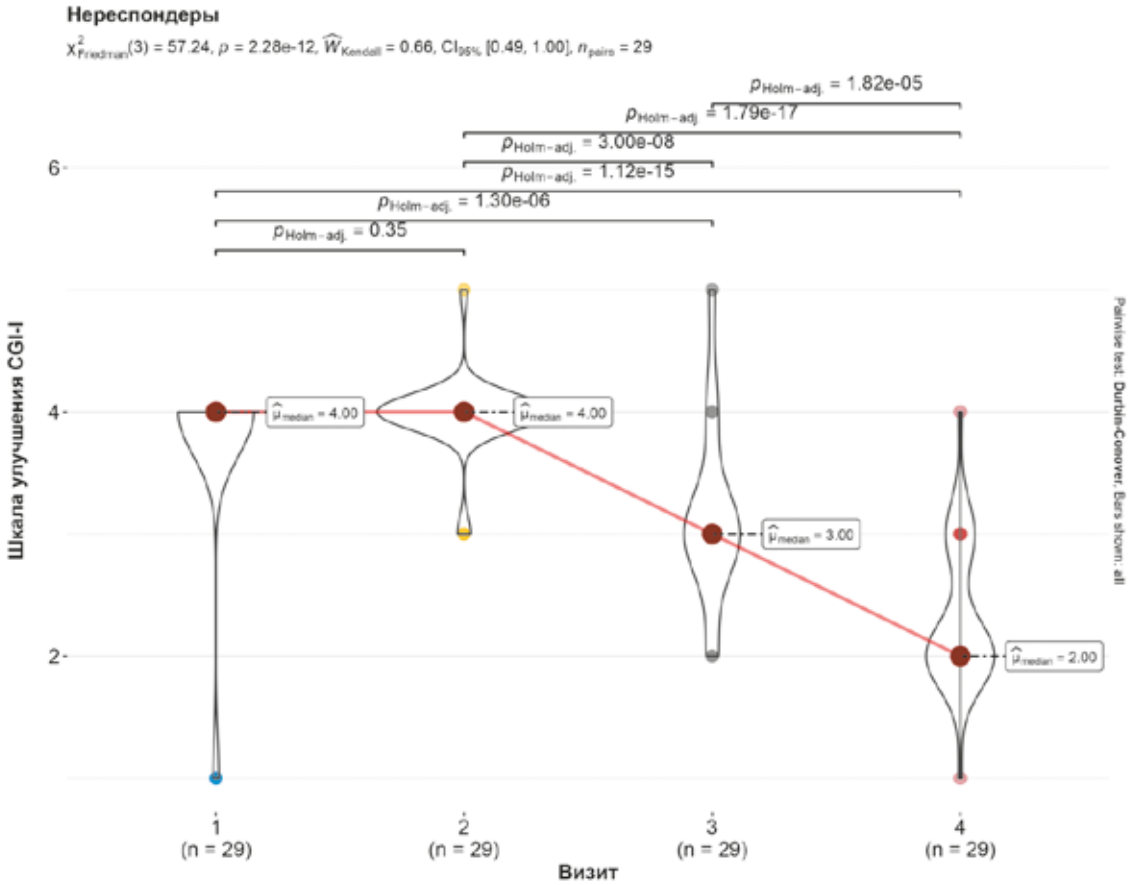


Рис. 4. Диаграмма изменения значения показателя CGI–I по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и *p*-value парного теста Дарбина-Коновера с поправкой Холма-Бонферрони).

только у 12 % больных, а без улучшения — лишь 2 %; что является наглядным подтверждением эффективности проведенной терапии с помощью Нейромультивита.

Улучшение клинического состояния на фоне проводимой терапии развивалось по-разному в группах больных, о чем свидетельствуют данные таблицы 4, рисунка 4.

На 1-м и 2-м визитах значения параметра CGI–I статистически значимо различалось между группами респондеров и нереспондеров по баллам (тест Манна-Уитни, p = 0,031; тест Фишера, p < 0,0001; тест Манна-Уитни, p < 0,0001; тест Фишера, p < 0,0001 — соответственно). В обеих группах снижение показателя CGI–I начиная со 2-го визита было статистически значимо (p < 0,05). В группе нереспондеров снижение показателя между 1-м и 2-м визитами было статистически не значимо (тест Бхапкара, p = 0,65). На 3-м и 4-м визитах группы респондеров и нереспондеров не различались по показателю CGI–I (тест Манна-Уитни, p = 0,132; тест Фишера, p = 0,517; тест Манна-Уитни, p = 0,121; тест Фишера, p = 0,146 — соответственно).

В результате выздоровления больных на фоне проводимой терапии, подтвержденного всеми представленными выше показателями, закономерно улучшилось качество их жизни по опроснику EQ-5D-5L в отношении подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, дискомфорта, боль-ассоциированной тревоги и депрессии (p < 0,0001, тест Бхапкара) (табл. 5).

Как следует из анализа данных, представленных в таблице, в обследованной когорте больных наблюдалось статистически значимое (тест Бхапкара, p < 0,0001) снижение влияния клинических проявлений ДП на качество их жизни по всем показателям шкалы в 62–96 % случаев.

В частности, снижение значений показателей EQ-5D-5L относительно начала исследования составило в среднем 36–58 %, а к окончанию исследования 97–99 % пациентов оценивали влияние ДП на качество их жизни по показателям опросника EQ-5D-5L как «минимальное влияние / отсутствие влияния».

Характер улучшения качества жизни пациентов, зафиксированного по опроснику EQ-5D-5L, имел особенности в зависимости от рассматриваемой группы больных. В группе респондеров динамика показателей по шкале EQ-5D-5L была более очевидной, например, в разделе «Уход за собой» на 1-м визите умеренное влияние боли на данный показатель было у 34 больных (32,4 %), а на четвертом — у 0; а в группе нереспондеров — у 9 больных (31 %) и у 2 (8,9 %) — соответственно.

В разделе боль-ассоциированный дискомфорт на 1-м визите умеренное влияние боли на дискомфорт было у 30 больных (28,6 %), а на 4-м — у 2 (1,9 %); а в группе нереспондеров — у 12 больных (41,4 %) и у 3 (10,3 %) — соответственно. При этом в обеих группах показатели шкалы EQ-5D-5L статистически значимо улучшились к 4-му визиту; а статистически значимые различия между респондерами и нереспондерами наблюдались преимущественно по показателям «Уход за собой» и «Боль / дискомфорт»: тест Манна-Уитни, p = 0,002, тест Фишера, p = 0,003; тест Манна-Уитни, p = 0,034, тест Фишера, p = 0,034.

Улучшение качества жизни пациентов, инициированное проведенным лечением, положительно повлияло на боль-ассоциированные тревожно-депрессивные нарушения, что было подтверждено с помощью шкалы оценки здоровья больных для диагностики наличия и тяжести депрессии PHQ-9.

У обследованных больных выявлено статистически значимое снижение значений показателя шкалы PHQ-9 между визитами, в среднем на 47 % (p < 0,0001), что свидетельствует о высокой эффективности проведенной терапии применительно к рассматриваемой категории расстройств. К окончанию исследования (4-й визит) улучшения состояния здоровья больных, с точки зрения наличия и тяжести депрессии относительно начала исследования, наблюдались у 72 % пациентов; к окончанию исследования у 82 % больных депрессия отсутство-

Таблица 5. Динамика изменения показателей от начала исследования к последнему визиту

Показатель шкалы EQ-5D-5L	Среднее изменение в баллах шкалы EQ-5D-5L (SD)	Средний процент изменений	Число пациентов (%)		
			С улучшением	Без изменений	С ухудшением
Подвижность	–1,75 (0,90)	–53 %	121 (90 %)	13 (10 %)	0
Уход за собой	–1,72 (0,96)	–52 %	121 (90 %)	12 (9 %)	1 (1 %)
Привычная повседневная деятельность	–1,85 (0,96)	–55 %	127 (95 %)	6 (4 %)	1 (1 %)
Боль / дискомфорт	–2,14 (0,88)	–58 %	129 (96 %)	5 (4 %)	0
Тревога/депрессия	–1,18 (1,13)	–36 %	83 (62 %)	51 (38 %)	0

вала или наблюдалась на минимальном уровне. Данное обстоятельство вполне убедительно обосновывает целесообразность патогенетического лечения больных с ДП путём применения витаминов группы В, что позволяет контролировать боль-ассоциированные тревожно-депрессивные нарушения без применения специальных медицинских средств, таких как анксиолитики или антидепрессанты.

По аналогии со сравнительным анализом ранее рассмотренных показателей оценки эффективности лечения, было исследовано соотношение восстановления боль-ассоциированных тревожно-депрессивных нарушений в группах обследованных больных. Больные в группе респондеров статистически значимо отличались от больных группы нереспондеров по степени депрессии на 4-м визите (тест Фишера, p = 0,029), но не различались по значениям баллов шкалы PHQ-9 (тест Манна-Уитни, p = 0,766). При этом снижение степени депрессии в обеих группах было статистически значимым (71 %, 72 % соответственно).

Аналогичным образом изменялись показатели опросника GAD-7, который используется для диагностики генерализованного тревожного расстройства и других состояний, сопровождающихся тревогой. У обследованных больных выявлено статистически значимое снижение значений показателя шкалы GAD-7 между визитами, в среднем на 50 % ($p < 0,0001$). В частности, к окончанию исследования (4-й визит) улучшения состояния здоровья по данной шкале относительно начала исследования наблюдались у 77 % пациентов (наблюдался минимальный уровень тревожности по шкале GAD-7).

При этом у больных из группы респондеров уровень тревожности статистически значимо отличался от аналогичного показателя больных из группы нереспондеров на 4-м визите (тест Фишера, p = 0,009), хотя статистически значимого различия по значениям баллов шкалы GAD-7 не было (тест Манна-Уитни, p = 0,158). В целом снижение уровня тревожности в обеих группах (респонденты и нереспонденты) было статистически значимо, средний процент изменений 52 % и 45 % соответственно.

Обсуждение полученных результатов

Доктрина лечения БС, в том числе связанных с ДП, претерпела существенные изменения за последние 10 лет по следующим приоритетным направлениям: развитие концепции соотношения рисков и пользы от применения тех или иных обезболивающих лекарственных средств; формирование безопасных медицинских стратегий лечения больных данного профиля; системный анализ факторов риска хронизации боли и др. В связи с этим во многих медицинских сообществах интенсивно развивается концепция АКА, предназначенных для безопасной патогенетической терапии больных с БС.

Тем не менее ежедневно в мире НПВП используют более 30 млн человек для лечения БС, причем 40 % из них старше 60 лет; по данным ВОЗ по частоте применения НПВП занимают 2-е место после антибиотиков [9]. Данное обстоятельство объясняется их высокой эффективностью в терапии боли и доступностью (во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, НПВП относятся к безрецептурным лекарственным средствам), кроме этого, большое значение имеет недостаточная осведомленность пациентов и врачей об угрозах, связанных с бесконтрольным применением этих препаратов, и ограниченное количество исследований, посвященных альтернативным методам обезболивания.

В этом отношении данное исследование по праву можно считать «пионерским» поскольку оно посвящено изучению обезболивающего эффекта препарата Нейромультивит (ООО «Бауш Хелс», Россия), как одного из лучших представителей комбинации витаминов группы В по составу компонентов. Оригинальность исследования обусловлена тем, что, во-первых, в качестве АКА выбран самый безопасный препарат, который, в отличие от предпочитаемых за рубежом для альтернативного обезболивания антиконвульсантов и антидепрессантов, не вызывает привыкания, зависимости (например, препарат Лирика) и прочих нежелательных реакций [10]. Во-вторых, Нейромультивит использовался в качестве монотерапии при лечении больных с ДП; как правило, анализ эффективности АКА (в том числе витаминов группы В) проводился при совместном их применении с НПВП, что затрудняло возможность оценить их собственное обезболивающее действие [11]. В-третьих, терапевтический эффект оценивался системно: не только по количественным показателям интенсивности БС (шкала ВАШ), но и по динамике уровня боль-ассоциированных нервно-психических нарушений, а также суммарных показателей качества жизни больных.

Обследовано 134 пациента с острой или обострением хронической ДП шейно-грудной или пояснично-крестцовой локализации, женщины (м : ж=1:1,13); средний возраст — 44,4 лет с длительностью заболевания 7,4 ± 6,3 суток; что свидетельствует о репрезентативности выборки и возможности экстраполировать результаты исследования на популяцию РФ. Наибольшее количество больных (по 50 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 60–74 балла (среднее значение 74,99) и сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов, что делает задачу снижения БС очень непростой. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности БС после курса ступенчатой терапии

препаратом Нейромультивит (7 дней внутримышечно, далее в течение 14 дней в таблетированной форме) по шкале ВАШ. В качестве вторичных конечных точек исследования были выбраны оценка динамики качества жизни и определение впечатления пациента и врача об эффективности лечения после курса лечения на основании общепринятых критериев оценки боль-ассоциированных нарушений, что позволяет сделать заключение о классическом построении структуры данной работы.

Уже на 2-м визите (через 3 дня от начала терапии) у 105 больных (78,4 % от всех пациентов) наблюдалось уменьшение боли более, чем на 50 % относительно показателя ВАШ на 1-м визите (группа респондеры); у остальных (29 больных) — уменьшение боли было менее, чем на 50 % (группа нереспондеры), поэтому для купирования боли данные больные кратковременно (2–4 дня) по требованию дополнительно принимали различные НПВП. Полученные положительные результаты на 2-м визите свидетельствуют не только о возможности купировать болевой синдром с помощью Нейромультивита в виде монотерапии, но и добиваться обезболивания в короткие сроки, что имеет принципиальное значение для усовершенствования современной доктрины лечения болевых синдромов. Тем не менее, наибольший показатель эффективности лекарственной терапии был выявлен у обследованных больных между 1-м и 4-м визитами (86 %), а также между 3-м и 4-м — 54 %, что свидетельствует о дозозависимом эффекте Нейромультивита. Полученные результаты согласуются с данными аналогичного рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалась эффективность внутримышечного введения витамина B_{12} в качестве монотерапии у пациентов с хронической болью в спине по сравнению с плацебо [12]. Авторы обнаружили снижение уровня боли по ВАШ у пациентов, получавших витамин B_{12}, на 66 пунктов, по сравнению с группой плацебо (среднее снижение — 34 пункта; $p < 0,0001$).

Снижение интенсивности БС в процессе лечения с применением Нейромультивита естественным образом сопровождалось улучшением жизнедеятельности больных между 1-м и 4-м визитами в среднем на 85 % ($p < 0,0001$). Данный факт выявлен в некоторых аналогичных исследованиях системного влияния боли на организм [13].

Снижение интенсивности БС и связанное с этим восстановление жизнедеятельности больных лежало в основе положительного общего клинического впечатления от проводимой терапии по шкале тяжести CGI-S, которое составило 62 %; при этом максимальная промежуточная динамика данного показателя наблюдалась между 3-м и 4-м визитами и составила 39 %. Данные результаты вполне закономерны, поскольку боль оказывает значительное влияние на нервную систему, инициируя различные психоэмоциональные нарушения [14]. В результате выздоровления больных на фоне проводимой терапии, подтвержденного всеми представленными вторичными конечными точками исследования, закономерно улучшилось качество их жизни по опросникам CGI–I и EQ-5D-5L в отношении подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, дискомфорта, боль-ассоциированной тревоги и депрессии, в частности, выявлено статистически значимое снижение тяжести расстройств по шкале CGI-S между визитами ($p < 0,0001$); а на последнем визите улучшение наблюдалось у 92 % пациентов, у 66 % пациентов состояние по шкале тяжести CGI-S соответствовало норме. Кроме этого, к окончанию исследования 96 % пациентов оценивали своё состояние по шкале тяжести CGI–I как «Очень сильное улучшение» (78 %) или «Сильное улучшение» (18 %), ухудшение состояния выявлено только у 12 % больных, а без улучшения — лишь 2 %; что является убедительным подтверждением эффективности проведенной терапии с помощью Нейромультивита.

Особого внимания заслуживает эффективность Нейромультивита применительно к психоэмоциональным нарушениям у обследованных больных (статистически значимое снижение значений показателя шкалы PHQ-9 между визитами, в среднем на 47 %, $p < 0,0001$), особенно выраженным в группе респондеров. В частности, к окончанию исследования (4-й визит) улучшения состояния здоровья больных с точки зрения наличия и тяжести депрессии относительно начала исследования наблюдались у 72 % пациентов; к окончанию исследования у 82 % больных депрессия отсутствовала или наблюдалась на минимальном уровне. Аналогичная положительная динамика выявлена у больных из группы респондеров, уровень тревожности статистически значимо отличался от аналогичного показателя больных из группы нереспондеров на 4-м визите (тест Фишера, $p = 0,009$).

Таким образом, полученные результаты являются убедительным обоснованием целесообразности патогенетического лечения больных с ДП путём применения витаминов группы В на примере Нейромультивита, что позволяет успешно контролировать не только интенсивность БС, но и боль-ассоциированные тревожно-депрессивные нарушения без применения специальных медицинских средств, таких как анксиолитики или антидепрессанты. Однако, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения механизмов терапевтической эффективности витаминов группы В при БС различного генеза, что позволит создать предпосылки для усовершенствования ныне существующей доктрины лечения боли.

Литература

1. Borenstein D. Low back pain and lumbar spinal stenosis // In: Hochberg M.C., Silman A., Smolen J., et al, eds. Rheumatology. – 2003. – Vol. 3. – P. 583-613.
2. Живолупов СА, Литвиненко ИВ, Самарцев ИН и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адъювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):105–111.
3. França D, Souza A, Almeida K. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldeyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol 2001; 421 (3): 157–64.
4. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017; 117 (10): 38–43. DOI: 10.17116/jnevro201711710138-43 / Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Effektivnost' i bezopasnost' neiromul'tivita pri vertebrogennykh radikulopatiiakh. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2017; 117 (10): 38–43. DOI: 10.17116/jnevro201711710138-43 [in Russian].
5. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2019; 65(4). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1092/30/lang,ru/ DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-9.
6. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. Pain 1976; 2 (2): 175–184.
7. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 Suppl 11: S 240–252.
8. Guidelines on the management of chronic pain in children / Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo.
9. Davies M, Cohen S. Acute presentations of chronic pain conditions. In: Mahoney PF, Buckenmaier C, editors. Combat Anesthesia: The First 24 Hours (Textbooks of Military Medicine) Department of the Army; 2015. P. 245-59.
10. Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CC, Zadro JR, Abdel-Shaheed C, O'Keeffe M, Maher CG. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2021 Jan 20;372:m4825. doi: 10.1136/bmj.m4825. PMID: 33472813; PMCID: PMC8489297.
11. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, Oliveira LB, da Fonseca AS. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911. PMID: 19731994.
12. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
13. Борисова Л.И. Влияние болевого статуса на качество жизни пациентов до и после оперативного лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):16-20. Borisova LI. The effect of pain on quality of life before and after the surgical treatment of lumbar vertebral canal stenosis. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2015;115(2):16-20. (In Russ.).https://doi.org/10.17116/jnevro20151152116-20.
14. Crofford LJ. Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015 Feb;29(1):147-55. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.027. Epub 2015 May 21. PMID: 26267008; PMCID: PMC5061342.