

# Роль комплекса витаминов В в качестве дополнения к диклофенаку при первичном остеоартрите коленного сустава

*Реферативный перевод*

**Источник:** J Pharmacol Pharmacother 2021;12:68–72.

**Jasmine Kaur, Seema Rani, Anil Gulia<sup>1</sup>, Garima Bhutani, Sanjeev Kumar<sup>1</sup>, Arvind Narwat**

Кафедра фармакологии и <sup>1</sup>ортопедии, государственный женский медицинский колледж BPS, Кханпур, Калан, Сонипат, Харьяна, Индия

## **ВВЕДЕНИЕ**

Остеоартрит (ОА) — заболевание, поражающее прежде всего пожилое население и становящееся основной причиной инвалидности пожилых людей во всем мире; его распространенность составляет 22–39 % [1]. Коленный сустав поражается ОА наиболее часто [2]. Рентгенография коленного сустава позволяет поставить диагноз ОА, и другие методы обследований обычно не требуются [3, 4]. Основной целью лечения является облегчение боли и максимальное сохранение физической функции [5]. Диклофенак (75–150 мг), ингибитор циклооксигеназы с обезболивающим и противовоспалительным действием, применяется для облегчения боли, однако врачи не рекомендуют применять его длительно в связи с осложнениями [6]. В настоящее время при ОА назначают различные добавки вместе с обезболивающими средствами. Комплекс витаминов В, который все чаще применяют в этой области, состоит из водорастворимых витаминов [7, 8]. Несколько исследований показали, что комплекс витаминов В может усилить обезболивающее действие диклофенака и позволяет снизить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. Комплекс витаминов В, т. е. тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, много лет изучался в связи с обезболивающими свойствами (в дозах выше пищевых) при применении в сочета-

нии с НПВП для лечения пациентов с люмбаго, полинейропатиями, ревматическими заболеваниями и болью после тонзилэктомии [10]. Это исследование проведено, чтобы установить эффективность комплекса витаминов В в качестве средства облегчения боли у пациентов с ОА коленного сустава и сравнить его с НПВП, диклофенаком.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Это было проспективное, открытое, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование, в которое включали мужчин и женщин > 40 лет с диагнозом первичного ОА коленного сустава, имеющих остеоартритные изменения 2 и 3 степени на рентгеновских снимках по классификации Келлгрена — Лоуренса, с одно- или двухсторонним поражением и оценкой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) > 5 в исходный момент. Пациентов, не соответствующих вышеперечисленным критериям и имеющих индекс массы тела (ИМТ) > 29,9, с травмами, инфекциями или хирургическими вмешательствами в анамнезе, исключали.

После отбора 130 пригодных для участия пациентов случайным образом распределили на 2 группы: группу D и группу В, по 65 пациентов в каждой, для вычислений использовали программу nMaster 2.0. Пациенты в группе D принимали таблетку диклофенака 75 мг внутрь раз в сутки, а пациенты

в группе В — таблетку диклофенака 75 мг вместе с таблеткой комплекса витаминов В (тиамин 10 мг, рибофлавин 10 мг, никотинамид 45 мг, пиридоксин 3 мг, цианокобаламин 15 мкг и кальция пантотенат 50 мг) внутрь раз в сутки в течение 4 недель по утрам после завтрака, соответственно. Все пациенты получали стандартное лечение омепразолом в капсулах вместе с физиотерапией, которую проводил опытный физиотерапевт, и им рекомендовали упражнения для укрепления четырехглавой мышцы и мышц задней поверхности бедра. Все пациенты прошли местный клинический осмотр и рентгенографию пораженного коленного сустава в положении опоры (переднее-задняя и боковая проекция) при зачислении и через 8 недель.

Эффективность оценивали по боли в коленном суставе и функции в исходный момент и в конце 4-й и 8-й недели с использованием оценок по ВАШ, индекса WOMAC и индекса Лекена. Оценка по ВАШ — наиболее распространенный и общепризнанный стандарт измерения боли. Она применялась для оценки интенсивности боли у пациентов и представляла собой горизонтальную линию длиной 100 мм, один конец которой соответствовал отсутствию боли, а второй — наихудшей боли, какую можно представить [11].

Индекс ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) — самый распространенный клинический инструмент для оценки пациентов с ОА коленного сустава. Он включает пять вопросов о боли, два о скованности сустава и 17 о степени неспособности к повседневной деятельности. Каждый параметр имеет формат Ликерта из 5 пунктов: «нет» оценивается как 0, «легкая» — как 1, «умеренная» — как 2, «сильная» — как 3 и «крайне сильная» — как 4. Максимальная возможная оценка равна 96 [12]. Индекс Лекена (0–24) — еще один показатель тяжести ОА коленного сустава, использующийся для оценки эффективности терапевтических мер. Он имеет разделы для оценки боли или дискомфорта, максимального пройденного расстояния и активности в повседневной жизни [13].

Оценку безопасности выполняли в конце 4 и 8 недели по любым нежелательным явлениям (НЯ), которые регистрировали в форме наблюдения за НЯ лекарств.

Данные выражали как средние ± стандартная ошибка среднего, если не указано иное. Проводили статистический анализ как внутри группы, так и между группами. Внутригрупповой анализ проводили с помощью дисперсионного анализа повторных измерений. Межгрупповой анализ проводили с помощью непарного *t*-критерия.  $P < 0,05$  считали статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

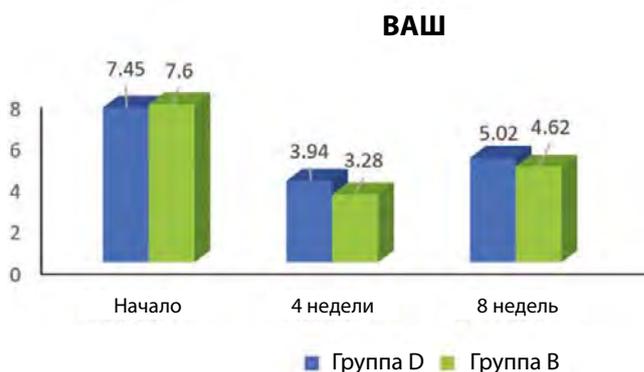
Из 130 пациентов, участвующих в исследовании, в каждую группу было включено по 65, и ни один из них не покинул исследование досрочно. Средний возраст пациентов в обеих группах был сравнимым —  $57,48 \pm 11,36$  лет в группе D и  $56,95 \pm 9,61$  лет в группе В. В каждой группе было 18 % мужчин и 82 % женщин. Средний ИМТ пациентов был сопоставимым —  $25,3 \pm 0,68$  в группе D и  $26,32 \pm 1,01$  в группе В. Критерий хи-квадрат не показал статистически значимого различия в возрасте, поле и занятости между группами ( $P > 0,05$ ).

Средние оценки по ВАШ в группе D и группе В через разные интервалы времени показаны в табл. 1 и на рис. 1. Дисперсионный анализ показал статистически значимое изменение средних оценок по ВАШ через 4 и 8 недель по сравнению с исходными значениями в каждой группе. При сравнении между группой D и группой В с использованием *t*-критерия показано статистически значимое различие средних оценок по ВАШ через 4 и 8 недель ( $P < 0,05$ ).

**Табл. 1: Межгрупповое сравнение интенсивности боли по ВАШ**

Временной интервал	Группа D	Группа В	<i>P</i>
0 нед.	7,45 ± 0,81	7,60 ± 0,83	0,839
4 нед.	3,94 ± 0,74	3,28 ± 0,84	0,001*
8 нед.	5,02 ± 0,98	4,62 ± 1,10	0,049*

\*  $P < 0,05$  указывает на статистически значимые различия через 4 и 8 недель. Все значения выражены как среднее ± СО. СО = стандартное отклонение.



**Рис. 1.** Столбчатая диаграмма, показывающая сравнение оценок по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Средний индекс WOMAC в группе D и группе В через разные интервалы времени показан в табл. 2 и на рис. 2. Дисперсионный анализ показал статистически значимое изменение среднего индекса WOMAC через 4 и 8 недель по сравнению с исходными значениями в каждой группе. При использовании непарного *t*-критерия не было обнаружено значи-

**Табл. 2: Сравнение индекса WOMAC между группами**

Временной интервал	Группа D	Группа B	P
0 нед.	54,49 ± 11,49	57,42 ± 10,45	0,406
4 нед.	32,46 ± 8,08	30,52 ± 7,35	0,527
8 нед.	37,08 ± 9,73	35,68 ± 8,92	1,000

Все значения выражены как среднее ± CO. CO = стандартное отклонение



**Рис. 2.** Столбчатая диаграмма, показывающая сравнение индекса WOMAC.

мых различий в среднем индексе WOMAC между двумя группами через 4 и 8 недель ( $P > 0,05$ ).

Средний индекс Лекена в группе D и группе B через разные интервалы времени показаны в табл. 3 и на рис. 3. Дисперсионный анализ показал статистически значимое изменение среднего индекса Лекена через 4 и 8 недель по сравнению с исходными

**Табл. 3: Сравнение индекса Лекена между группами**

Временной интервал	Группа D	Группа B	P
0 нед.	13,98 ± 2,93	14,45 ± 2,67	1,000
4 нед.	8,42 ± 2,42	8,20 ± 2,20	1,000
8 нед.	10,38 ± 2,58	9,80 ± 2,38	0,543

Все значения выражены как среднее ± CO. CO = стандартное отклонение



**Рис. 3.** Столбчатая диаграмма, показывающая сравнение индекса Лекена.

значениями в каждой группе. При межгрупповом сравнении с использованием непарного *t*-критерия обнаружено, что различие среднего индекса Лекена не было статистически значимым через 4 и 8 недель ( $P > 0,05$ ).

Оценку безопасности выполняли через 4 и 8 недель наблюдения. Через 4 недели наблюдали легкие побочные явления, такие как диспепсия, повышенное газообразование, диарея и тошнота, а также головная боль, однако ни одно из явлений не сохранилось до 8 недели. Побочные явления были почти сравнимы в обеих группах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Боль в результате ОА препятствует повседневной активности и ведет к прогрессирующей заболеваемости. Постепенно таким пациентам становится все сложнее ходить на большие расстояния, садиться в машину и выходить из нее, и вставать со стула [5, 14]. Диклофенак широко используется в клинической практике и экспериментах [15]. Он применяется в основном для облегчения ноцицептивной боли в костях и суставах. Диклофенак в дозе 75–150 мг переносится относительно лучше других НПВП и является самым распространенным НПВП в мире [16].

Типы комплекса витаминов В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) долгие годы изучались в связи с болеутоляющими свойствами (в дозах выше пищевых) при применении в сочетании с НПВП при люмбаго, полинейропатиях, ревматических заболеваниях и боли после тонзиллэктомии [10].

Это исследование показало, что прием витаминов В-комплекса внутрь вместе с диклофенаком в течение 4 недель приводит к более выраженному облегчению боли по сравнению с только диклофенаком, о чем говорит статистически значимое снижение оценки по ВАШ через 4 и 8 недель. Несмотря на снижение скованности и улучшение функциональности в обеих группах через 4 и 8 недель, изменения не были статистически значимыми.

Эти результаты сравнимы с результатами исследования Dehghan [8], которое тоже показало, что комплекс витаминов В в сочетании с диклофенаком снижает общую интенсивность боли (оценку по ВАШ) через 21 день значительно заметнее по сравнению с одним диклофенаком.

Mağaña-Villa и соавт. [17] также сообщили, что сочетание диклофенака с витаминами В (внутримышечно) эффективнее облегчало боль у больных ОА в программе артропластики коленного сустава на протяжении 12-часового периода оценки по сравнению с только диклофенаком. Несколько исследований подчеркнули роль метилкобаламина в нейропатической

боли [18, 19]. В исследовании *in vitro* эффект витамина В подавлялся налоксоном, что заставляет предположить опиоидоподобное действие [20]. Тиамин, пиридоксин и цианокобаламин оказывают индивидуальное действие на болевой путь, однако их эффекты усиливаются в комбинации [21]. Ponce-Monter и соавт. [22] также показали, что инъекционный тиамин (100 мг), пиридоксин (100 мг) и цианокобаламин (1 мг) усиливают обезболивающий эффект диклофенака при острой боли в результате перелома костей нижней конечности до и после операции. В одном исследовании также отмечено, что витамин В не только усиливает обезболивающее действие диклофенака при эпизодах острой боли в поясничной области, но и улучшает подвижность и определенные аспекты функциональности [16].

Mibielli и соавт. [16] отметили, что НЯ, описанные в течение 1 недели в их исследовании, были несущественными и незначимыми, например, желудочно-кишечные симптомы, такие как диспепсия, метеоризм, диарея и запор, а также симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как тошнота и головные боли, сходно с нашим исследованием. При применении диклофенака встречаются побочные явления, такие как повреждения слизистой оболочки желудка, нарушения функции печени и почек, а также повышение сердечно-сосудистого риска [23].

Следовательно, витамины В-комплекса потенциально могут повысить обезболивающую эффективность диклофенака, и при применении в сочетании с ним позволяют снизить его дозу, тем самым уменьшив побочные явления НПВП.

В исследованиях на животных витамины В-комплекса (тиамин и цианокобаламин) показали болеутоляющее и антинеуралгическое действие. Воз-

можно, это обусловлено действием на медиаторы в ноцицепторах, повышением количества доступного норадреналина в нисходящем пути подавления боли, регенерацией поврежденных нервных волокон и подавлением эктопических разрядов [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании показано, что комплекс витаминов В в качестве дополнительной терапии к диклофенаку вызывает значительное снижение оценок боли. Он может быть многообещающим препаратом для больных ОА, позволяя усилить обезболивающее действие и снизить дозу диклофенака при применении в комбинации, тем самым сводя к минимуму побочные явления.



### Литература

1. Jayadev C, Price A. Basic science of osteoarthritis. In: Ramachandran M, Eastwood DM, Singh DB, Skinner JA, editors. *Basic Orthopedic Sciences*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2017. p. 439-51.
2. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1145-53.
3. Rogers MW, Wilder FV. The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:163.
4. Solomon L. Osteoarthritis. In: Solomon L, Warwick D, Nayagam S, editors. *Apley's System of Orthopedics and Fractures*. 9th ed. London: Hodder Arnold; 2010. p. 85-102.
5. Felson DT. Osteoarthritis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Publishers; 2015. p. 2226-33.
6. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus acetaminophen in primary care patients with knee osteoarthritis: [NTR1485], DIPA-trial: Design of a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:7.
7. Steinmeyer J, Kontinen YT. Oral treatment options for degenerative joint disease – presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:168-211.
8. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and E vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arch* 2015;69:103-6.
9. Gazoni MF, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor Paulo* 2016;17:52-6.
10. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B Vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: Systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2020;21:766-81.

### Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется комбинированный препарат Нейродикловит, содержащий 50 мг диклофенака, тиамина гидрохлорида 50 мг, пиридоксина гидрохлорида 50 мг и цианокобаламина 0,25 мг. Капсулы Нейродикловита с модифицированным высвобождением применяются внутрь, желательно до приема пищи, не разжевывая, обильно запивая водой. Обычно препарат назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки в начале курса лечения, далее поддерживающая доза составляет 1–2 капсулы в сутки. Длительность терапии определяется индивидуально, в зависимости от характера и тяжести патологического процесса. Показаниями к назначению Нейродикловита являются болевой синдром при воспалениях неревматической природы, воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника — хронический полиартрит, остеоартрит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилез (болезнь Бехтерева); остеоартроз, а также острый подагрический артрит, невриты и невралгии (шейный синдром, люмбаго, люмбоишиалгия, радикулит). Высокая анальгетическая активность Нейродикловита определяется параллельным действием диклофенака на ЦОГ и витаминов В на другие механизмы боли. В опубликованном исследовании подтверждается более выраженное обезболивающее действие при комбинированной терапии.

11. Dixit V, Dixit M, Hegde V, Jadhav S, Sathe S. Clinical evaluation of conventional and laser tooth preparation using visual analogue scale. *J Dent L* 2013;7:27.
12. Ebrahimzadeh MH, Makhmalbaf H, Birjandinejad A, Keshtan FG, Hoseini HA, Mazlumi SM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) in Persian speaking patients with knee osteoarthritis. *Arch Bone Jt Surg* 2014;2:57-62.
13. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-- value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:85-9.
14. Ralston SH, McInnes IB. Rheumatology and bone disease. In: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, editors. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 22nd ed. Edinburgh: Elsevier; 2014. p. 1057-135.
15. Sweetman SC. Analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics: Diclofenac. In: *Martindale: The Complete Drug Reference*. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 44-7.
16. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2589-99.
17. Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodríguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: A double blind study. *Drug Res (Stuttg)* 2013;63:289-92.
18. Alvarado AM, Navarro SA. Complex B vitamins: Physiology and therapeutic effect on pain. *Am J Pharmacol Sci* 2016;4:20-7.
19. Maladkar M, Tekchandani C, Dave U. Post-marketing surveillance of fixed dose combination of methylcobalamin, alpha lipoic acid, folic acid, biotin, benfotiamine and Vitamin B6-nutripathy for the management of peripheral neuropathy. *J Diabetes Mellitus* 2014;4:124-32.
20. Reyes-García G, Castillo-Henkel C, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Granados-Soto V. Mechanisms of analgesic action of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2002;45:144-6.
21. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 Suppl 5:71-6.
22. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat* 2012;2012:104782.
23. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.