

# Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов



Г. Ю. Кнорринг

**Г. Ю. Кнорринг**, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

**З. К. Алиев**, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

## **Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects**

G. Yu. Knorring, Z. K. Aliev

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

### Резюме

**Болевой синдром сопровождает абсолютное большинство заболеваний, поэтому вопросы адекватного обезболивания остаются злободневными не только для urgentных состояний, но и для повседневной медицинской практики. Современные подходы к назначению обезболивающей терапии должны учитывать не только патогенетические механизмы развития болевого синдрома у конкретного пациента, но и необходимость применения комбинаций лекарственных средств. Это позволяет обеспечивать потенцирование анальгетического эффекта, снижения действенных дозировок отдельных препаратов и минимизации побочных эффектов. При выраженном болевом синдроме со спастическим компонентом и (или) спазмом скелетной мускулатуры, мышечных контрактурах, мышечно-фасциальных болевых синдромах, а также при восстановительном лечении после ортопедических и травматологических операций обоснованно применение нестероидных противовоспалительных средств совместно с витаминами группы В и толперизоном. Статья рассматривает патогенетические детали такой комбинированной терапии, раскрывает механизмы кооперативного действия предлагаемой комбинации препаратов.**

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, витамины группы В, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, толперизон.

### Summary

**Pain syndrome accompanies absolute majority of diseases, therefore problems of adequate anesthesia remain acute not only for urgent conditions but also for everyday medical practice. Modern approaches of anesthetic therapy should consider not only pathogenic mechanisms of evolving pain syndrome by a certain patient but also necessity to administer drug combinations. It allows potentiating an analgesic effect, to decrease effective dosages of individual drugs and minimize adverse effects. The administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs together with B vitamins and tolperisone is justified in a marked pain syndrome with a spastic component and/or spasms of skeletal muscles, muscle contractures, myofascial pain syndromes, as well in rehabilitation therapy after orthopedic and traumatology surgeries. The article considers pathogenic details of such combined therapy, discloses mechanism of synergic action of the proposed drug combination.**

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, pyridoxine, thiamine, cyanocobalamin, tolperisone.

### Введение

Согласно медицинской статистике, более 90 % заболеваний сопровождается болевым синдромом, поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики относятся к наиболее востребованным лекарствам. При том что НПВП – универсальные анальгетики, которые с успехом используются во всех областях медицины для борьбы с острой или хронической болью, нельзя признать проблему болеутоления решенной как в силу ряда побочных эффектов НПВП, ограничивающих их применение, так и по причине сложности формирования и персистенции болевого синдрома, что требует поиска и при-

менения других анальгезирующих агентов, в том числе для проведения комбинированной терапии [1, 2].

НПВП оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, что в сочетании с удобством применения и эффективностью сделало их незаменимым инструментом и для urgentной анальгезии в стоматологии, хирургии, гинекологии и ряде других областей медицины, и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3, 4, 5].

Однако при выраженном болевом синдроме со спастическим компонентом и (или) спазмом скелетной мускулатуры, мышечных контрактурах, сопровождающих заболева-

ния опорно-двигательного аппарата, мышечно-фасциальных болевых синдромах, нейропатической боли, а также при восстановительном лечении после ортопедических и травматологических операций обоснованно применение адъювантных средств, обладающих как собственным обезболивающим потенциалом и патогенетическим действием, так и способностью в комбинации с НПВП обеспечивать потенцирование анальгезии [6, 7]. Уменьшение болевого синдрома и купирование воспаления, снятие патологического спазма мышц и применение витаминов, обладающих нейротропным действием, — три краеугольных камня подобной терапии.

Применение НПВП соответствует и с рекомендациями по ведению хронической боли (An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Anesthesiology, 2010) [8]. Ключевыми препаратами они остаются и при лечении синдрома боли в нижней части спины (БНС) [4, 9]. Один из последних на эту тему кохрейновских обзоров не выявил достаточных клинических преимуществ в плане эффективности того или иного НПВП – в эквивалентных дозах выраженность анальгетического действия разных представителей класса статистически достоверно не отличалась [10].

Таким образом, выбор НПВП должен быть обдуманным и взвешенным, с оценкой соотношения риска и пользы конкретного препарата, учета сочетанной патологии, приема других медикаментов [11, 12]. В этой связи применение селективного ЦОГ-2 ингибитора мелоксикама обоснованно как с позиции безопасности, так высокой клинической эффективности (более 230 клинических испытаний), а также выявленных в последнее время дополнительных свойств [13]. В экспериментальных работах выявлен хондропротекторный эффект мелоксикама в виде торможения апоптоза хондроцитов и увеличения синтеза матричного компонента [14]. Недавно был открыт эффект мелоксикама в виде дополнительного подавления продукции простагландина (ПГ) E<sub>2</sub> в сочетании с ингибированием микросомальной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы-1, что, в свою очередь, усиливает противовоспалительный эффект препарата [15].

Еще одной возможностью повышения эффективности терапии болевых синдромов является комбинирование НПВП с нейротропными витаминами. Традиционно к нейротропным относят три витамина группы В: тиамин (В<sub>1</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>), цианокобаламин (В<sub>12</sub>). Объединяет их высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани. Во многих исследованиях подтверждено, что как комбинация, так и отдельное

назначение витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> обладают собственным анальгетическим потенциалом [16, 17]. Это связано с тем, что витамины группы В имеют схожие с НПВП свойства, например, блокируют действия медиаторов воспаления [18], ингибируют синтез простагландинов [19], также замедляют метаболизм НПВП через ингибирование каталитической активности цитохрома С450 3А4 [20].

Основополагающие данные о потенцировании анальгетического эффекта НПВП витаминами группы В и их комбинациями в высоких дозах получены более 25 лет назад [21]. Каждый из этих витаминов стимулирует процессы, улучшающие функцию нервной системы и уменьшающие проявления ноцицептивной и нейропатической боли. Витамин В<sub>1</sub> улучшает энергообеспечение нейронов, витамин В<sub>6</sub> контролирует синтез транспортных белков в осевых цилиндрах, витамин В<sub>12</sub> активирует синтез липопротеинов – это и является основой способности витаминных комплексов стимулировать демиелинизацию волокон [4, 17]. Нейротропные свойства В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> также проявляются благодаря модуляции нейромышечной проводимости (витамин В<sub>1</sub> является ингибитором ацетилхолинэстеразы, контролирует транспорт ионов натрия) [22–23]. Комплекс витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> тормозит прохождение болевых импульсов не только на уровне заднего рога, но и в таламусе. Кроме того, эти витамины усиливают действие основных антиноцицептивных медиаторов. Известно, что высокие дозы цианокобаламина улучшают проведение возбуждения по периферическим нервам и их структурно-функциональную регенерацию [24].

Потенцирующее действие высоких доз витаминов группы В при интенсивных болях в спине на антиноцицептивный эффект НПВП подтверждено в ряде классических клинических исследований [25–28].

Показано, что сочетанная терапия НПВП с витаминами группы В приводит к более раннему купированию болевого синдрома и обеспечивает более стойкий положительный эффект [28–29]. Их одновременное приме-

нение с анальгетиками и НПВП сокращает сроки лечения и уменьшает потребность в дополнительном использовании противоболевых препаратов [28, 31].

Ранее традиционно использовался метод попеременного введения растворов препаратов витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> с ежедневным чередованием каждого препарата в течение 2–4 недель. В последние годы стали активно применяться трехкомпонентные комплексы, содержащие тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в высоких дозах в одной таблетке или ампуле, обладающие кооперативной нейротропностью. Примером официальной комбинации такого рода является препарат Комплигам В (Сотекс, Россия).

Наконец, присоединение к схемам терапии толперизона обусловлено его основным эффектом миорелаксации скелетной мускулатуры: являясь мощным Н-холинолитиком, он снижает возбудимость мышц, обладает легким спазмолитическим эффектом, обеспечивает мембраностабилизирующее, аденоблолирующее действие. Еще один эффект толперизона, связанный с торможением спинальных рефлекторных дуг, совместно с устранением облегчения проведения возбуждения по нисходящим путям обеспечивает разрыв патологических дуг «обратной связи», также способствуя релаксации мускулатуры [32].

Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Как и лидокаин, он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциал-зависимых натриевых каналов, оказывает угнетающий эффект на потенциал-зависимые кальциевые каналы. Известные публикации описывают комбинирование миорелаксантов с НПВП, что потенцирует результат лечения [33–35].

Схематически сочетающиеся и взаимопотенцирующие эффекты трех препаратов (Калмирекс, Амелотекс и Комплигам В) представлены в таблице.

**Таблица**  
**Сочетающиеся и взаимопотенцирующие эффекты**  
**препаратов Калмирекс, Амелотекс и Комплигам В**

Фармакологические эффекты	Мелоксикам	Витамины группы В	Толперизон
Анальгетическое действие	+++	+	+
Снижение воспаления, отека тканей	+++	+	
Снижение выработки медиаторов	++		+
Замедление проведения болевого импульса		++	++
Торможение спинальных рефлекторных дуг		+	++
Регуляция Na-каналов		+	+
Улучшение процессов обмена в нервной ткани		++	

Таким образом, комбинированное применение всех трех компонентов анальгетического триумвирата – препаратов Калмирекс, Амелотекс и Комплигам В – патогенетически обоснованно, при этом, помимо потенцирования клинического эффекта, имеет место и возможность снижения дозировки НПВП для предотвращения побочных эффектов.

#### Список литературы

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.А., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН – 2012–512 с.
2. Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Современная ревматология. — 2016 – Том 10, № 2 – С. 83–88.
3. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины // Consilium Medicum. — 2017. — Том 19, № 2 (Хирургия) – С. 28–32.
4. Вёрткин А.А., Каратеев А.Е., Кукушкин М.А. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации) // Терапия. — 2018. — № 2(20) – С. 8–17.
5. Пахомова И.Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов) // Фарматека. — 2009 – № 9. — С. 45–49.
6. Rocha-Gonza H.I., Tera Rosales F., Reyes-Garci G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004; 47: 84–87.
7. Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. 2006; 77 (2): 53–62.
8. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine // Anesthesiology 2010; 112. (4): 810–833.
9. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине: новые возможности комплексной терапии // Доктор.Ру. — 2013 – № 2 (80). — С. 60–62.
10. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 10; 2: CD012087. DOI: 10.1002/14651858.CD012087.
11. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида // Доктор.Ру. — 2019 – № 8 (163) – С. 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58
12. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // Consilium Medicum. — 2009. — № 2. — С. 71–76.
13. Исайкин А.И., Шевцова Г.Е., Рожков Д.О. и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017 – Том 9, № 2 – С. 95–101.
14. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? // *Inflammation.* 2002 Jun; 26 (3): 139–42.
15. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. // *IUBMB Life.* 2014 Dec; 66 (12): 803–11. DOI: 10.1002/iub.1334.
16. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology* 2009; 110 (2): 387–400.
17. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // ПМЖ. — 2008. — С. 35–40.
18. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998; 12 (2): 136–141.
19. Franca DS, Souza AL – B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001 Jun 15; 421 (3): 157–64.
20. Еременко НН. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатии // ПМЖ – 2015 – № 12 – С. 674.
21. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsyndromen. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 107–15.
22. Торшхоева Х.Н., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // Сахарный диабет – 2004 – № 1. — С 38–44.
23. Современная фармакотерапия диабетической полинейропатии // Коллектив авторов – М: Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2017–48 с.
24. Манушарова П.А., Черкезов Д.И. Применение поливитаминных препаратов в лечении диабетической периферической нейропатии // Медицинский совет. — 2009 – № 4 – С. 37–38.
25. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EMW. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelspondylbereich // *Klin Wochenschr* 1990; 68: 116–20.
26. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsyndromen // *Klin Wochenschr* 1990; 68: 107–15.
27. Lettko M, Schwiager G, Pudiel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenac gegen Diclofenac, zum Nachweis der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine // *Rheuma, Schmerz & Ernährung.* 1986; 8: 22–30.
28. Mibielli MA et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2589–99.
29. Chiu C., Low T., Tey Y., Singh V., Shong H. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial // *Singapore Med J.* 2011. Vol. 52 (12). P. 868–873.
30. Mibielli M., Geller M., Cohen J. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // *Curr Med Res Opin.* 2009. Vol. 25 (11). P. 2589–2599.
31. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова // 2009 – № 10 – С. 30–35.
32. Кукушкин М.А. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма // Российский журнал боли. — 2012 – № 2 – С. 15–9.
33. Гурак С.В., Борисов К.Н., Парфенов В.А. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли // Боль – 2006 – № 3 – С. 27–30.
34. Камчатнов П.Р., Трубецкая Е.А. Лечение пациента с поясничной болью – эффективность комбинированной терапии // Рос. мед. журн. — 2012 – № 2 – С. 39–43.
35. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Ведение пациента с поясничной болью – проблемы эффективности и безопасности // Нервно-мышечные болезни – 2013 – № 3 – С. 32–37.

**Для цитирования:** Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов. Медицинский алфавит. 2020;(1):28–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-28-30>

**For citation:** Knorring G. Yu., Aliev Z. K. Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects. Medical alphabet.2020; (1):28–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-28-30>

