

НЕЙРОТРОПНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В КАК ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАДИКУЛОПАТИИ

Э. Соловьева, доктор медицинских наук, профессор,
Э. Джутова
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Обсуждаются механизмы болевого синдрома при радикулопатии и патогенетические подходы в выборе лекарственной терапии. Рационально усилить терапевтические возможности обезболивания позволяет своевременное назначение витаминов группы В, которые дают нейротропный и собственно обезболивающий эффекты. При их использовании возможно уменьшение курсовых доз нестероидных противовоспалительных препаратов, что повышает безопасность лечения.

Ключевые слова: болевой синдром, радикулопатия, витамины группы В, Мильгамма.

По данным ВОЗ, после острой респираторно-вирусной инфекции жалоба на боль в спине — вторая по частоте причина обращения к врачу амбулаторной практики. Боль в спине развивается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, лиц разных профессий, лиц, проживающих на разных континентах. Заболеваемость ею в течение жизни — до 85% [28].

Согласно данным международных исследований, при обследовании случайных выборок взрослых людей 19–43% из них испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 27–65% — в течение последнего года и 59–84% страдали от болей в спине хотя бы 1 раз в жизни [14]. В большинстве случаев эпизоды болей в спине носят неспецифический характер, чаще локализуются в пояснично-крестцовой области и при адекватной терапии регрессируют в течение месяца у 80–90% больных. Однако у части пациентов болевой синдром сохраняется, приводя к инвалидизации [8, 14].

По результатам изучения эпидемиологии болевых синдромов у взрослого населения России, распространенность хронической боли в спине и шее составляет до 56,7% [7]; у женщин, лиц с низкими доходами и пациентов пожилого возраста она связана с депрессией и эмоциональными стрессовыми факторами, имеет культурно-этнические особенности [18].

Пик распространенности боли в спине приходится на возраст наибольшей работоспособности и профессиональной зрелости — 35–55 лет, но она нередко встречается и в других возрастных группах, начиная с подросткового периода. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, частота болевого синдрома в спине у детей и подростков колеблется от 10 до 44% (Salminen J. et al., 1995; Balague F. et al., 1999; Watson K. et al., 2003; Bejia I. et al., 2005; Pellise F. et al., 2009).

В основе формирования боли могут лежать разные патофизиологические механизмы, определяющие ее тип: ноци-

цептивная, нейропатическая, психогенная боль. Ноцицептивная боль, как правило, — острая, связана с активацией болевых рецепторов. Нейропатическая боль возникает как прямое следствие повреждения или болезни, затрагивающей соматосенсорную систему (Neu PSIG of IASP, 2007). Психогенная боль возникает вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений и в большей степени определяется психологическими и социальными факторами.

В клинической практике чаще встречаются сочетанные формы болевых синдромов, разделяющиеся по временным характеристикам (острая и хроническая). Острая боль, как правило, обусловлена ноцицептивной афферентацией и гораздо реже имеет нейропатическую природу, связанную с поражением периферических структур соматосенсорной системы. Причиной хронической боли могут быть периферическое ноцицептивное воздействие, а также дисфункция периферической или ЦНС.

Наиболее частая причина ноцицептивной боли — скелетно-мышечные нарушения. В структуре болевых синдромов в спине на долю скелетно-мышечной боли («неспецифическая боль в спине») приходится от 70 до 85%, на долю боли, связанной со структурными изменениями позвоночника (актуальный диско-радикулярный конфликт, фасеточный, дискогенные болевые синдромы, боль при травматических повреждениях позвоночника), — 27%; боли, обусловленной висцеральной патологией, злокачественными новообразованиями, инфекционными и воспалительными поражениями позвоночника — до 3% [8, 21].

При ноцицептивном механизме боли независимо от источника болевых импульсов в межклеточную жидкость происходит выброс альгогенных соединений — медиаторов воспаления, включающих в себя брадикинин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), биогенные амины, пурины, играющие ключевую роль в формировании боли, обусловленной повреждением, ишемией и воспалением [1, 37]. Патофизиологической основой «первичной гипералгезии» является повышение чувствительности (сенситизация) ноцицепторов, электрофизиологически проявляющееся снижением порога их активации, увеличением частоты и длительности разрядов в нервных волокнах (группы Аδ и С), что приводит к усилению афферентного ноцицептивного потока. Сенситизации ноцицепторов при повреждении тканей способствуют не только тканевые и плазменные альгогены, но и нейропептиды, выделяющиеся из С-афферентов субстанцию Р, нейрокинин А или кальцитонин-ген-родственный пептид [1, 5].

Определенное влияние оказывают эфференты симпатической нервной системы [37], во-первых, вследствие повышения сосудистой проницаемости в зоне повреждения и увеличения концентрации медиаторов воспаления (непрямой путь) и, во-вторых, вследствие прямого воздействия нейротрансмиттеров симпатической нервной системы — норадреналина и адреналина — на α_2 -адренорецепторы, расположенные на мембране ноцицепторов. Индуцированное ноцицептивной стимуляцией высвобождение глутамата и нейропептидов из центральных терминалей С-афферентов вызывает стойкие изменения возбудимости ноцицептивных нейронов дорсального рога, ядер таламуса и соматосенсорной зоны коры больших полушарий. Увеличение послеразрядов и расширение рецептивных полей приводит к формированию «вторичной гипералгезии», клинически характеризующейся повышением болевой чувствительности вне зоны повреждения.

Каскад патофизиологических и регуляторных процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов, можно представить в виде следующей схемы: раздражение ноцицепторов при повреждении тканей — выделение альгогенов и сенсибилизация ноцицепторов в области повреждения — усиление ноцицептивного афферентного потока с периферии — сенсибилизация нейронов на различных уровнях ЦНС [5].

В связи с этим патогенетически обоснованным при боли в спине считается применение средств, направленных, во-первых, на ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС (блокада местными анестетиками), во-вторых, на подавление синтеза медиаторов воспаления (нестероидные противовоспалительные средства — НПВП), в-третьих, на активацию структур антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль проведения ноцицептивной импульсации в ЦНС. В этих целях может быть использован спектр (в зависимости от клинической задачи) медикаментозных и немедикаментозных средств, снижающих болевую чувствительность и негативное эмоциональное переживание: наркотические и ненаркотические анальгетики, бензодиазепины, агонисты α_2 -адренорецепторов, чрескожная электростимуляция, рефлексотерапия, физиотерапия, психотерапия и др. [25].

Ключевым направлением в симптоматическом и патогенетическом лечении острой боли в спине является применение НПВП, блокирующих выработку медиаторов воспаления — простагландинов — путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). В настоящее время известно около 100 представителей этой группы лекарственных препаратов. В практической деятельности врача, занимающегося лечением болевых синдромов, определяющими критериями выбора лекарственного средства являются влияние на интенсивность боли, индивидуальная переносимость и вероятность осложнений или побочных реакций. Развитие последних особенно характерно для НПВП, ингибирующих обе формы ЦОГ.

Наиболее изучена проблема гастротоксичности неселективных НПВП. Известно, что неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диспепсии могут развиваться у 15–20% пациентов, язвенное поражение желудка — у 5–8%, двенадцатиперстной кишки — у 3–5%. Кровотечение, перфорация язвы, нарушение проходимости ЖКТ отмечаются у 1–1,5% больных [9].

Однако не менее значимы кардиоваскулярные эффекты НПВП. Установлено, что длительное их применение у больных старше 60 лет может обусловить развитие артериальной гипертензии (АГ): относительный риск ее развития — 1,4, а при имеющейся АГ достоверно снижается (на 29%) возможность контроля уровня АД. Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает в 2,2 раза, каждое 5-е обострение у пациентов с декомпенсацией ХСН связано с НПВП.

Указанные побочные эффекты напрямую связывают с влиянием препаратов на синтез простаноидов, что может приводить к нарушению почечного кровотока и задержке жидкости. Торможение активности простагландинсинтетазы под действием НПВП может вызвать значительное снижение скорости клубочковой фильтрации и даже привести к развитию почечной недостаточности. НПВП являются одной из основных экзогенных причин декомпенсации ХСН, требующих госпитализации больных, особенно пожилого и старческого возраста. Кроме того, НПВП могут ослаблять терапев-

тическое действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков, применение которых обязательно при лечении ХСН [16].

Внедрение в клиническую практику препаратов, преимущественно подавляющих продукцию изофермента ЦОГ2, явилось шагом вперед на пути поиска безопасных НПВП. Исследования последних лет продемонстрировали, что ЦОГ2 является индуцибельным ферментом, экспрессирующим каскад превращений арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины (PgF и PgI), которые повышают чувствительность ноцицепторов к разным стимулам и способствуют формированию вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенсибилизации. Именно с ингибированием ЦОГ2 связывают важнейшие механизмы противовоспалительной и анальгетической активности, а с ингибированием ЦОГ1 — развитие большинства побочных реакций [9].

В последние 5 лет широко обсуждается вопрос об относительной безопасности селективных ингибиторов ЦОГ2 с точки зрения их кардиоваскулярных эффектов. С целью определения профиля кардиоваскулярной безопасности препаратов из группы НПВП Р. McGettigan и D. Henry провели метаанализ контролируемых наблюдательных исследований, посвященных данной проблеме [30], и пришли к выводу, что риск развития сердечно-сосудистых событий повышается при использовании как селективных, так и неселективных НПВП.

В настоящее время Комитет по медицинским продуктам, используемым у человека, Европейского медицинского агентства рекомендует использование НПВП, в том числе селективных и неселективных, в наименьших эффективных дозах с наименьшей возможной продолжительностью, достаточной для контроля симптомов заболевания [25, 30].

Как правило, боль в спине характеризуется доброкачественным течением — болевой синдром регрессирует полностью или его интенсивность значительно уменьшается на протяжении 4–6 нед. Возможно выделение острого (длительностью менее 4 нед), подострого (от 4 до 12 нед) и хронического (более 12 нед) течения болевого синдрома.

Редкий (около 5%), но один из наиболее тяжелых вариантов вертеброгенного болевого синдрома — радикулопатия, определяющая более тяжелое и длительное течение заболевания, чаще приводящая к дезадаптации и снижению качества жизни. Как правило, радикулярные боли сочетаются с рефлекторным мышечно-тоническим болевым синдромом.

Основной причиной радикулопатии является грыжа межпозвонкового диска, реже она вызвана сдавлением корешка в области латерального кармана, межпозвонкового отверстия при спондилезе вследствие формирования остеофитов, гипертрофии суставных фасеток, связок или иных причин [10]. По данным клинко-нейровизуализационных сопоставлений, интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или механической деформацией корешка. Стойкое поддержание болевого синдрома связано не столько с компрессией корешка, сколько с вторичными токсическими, дисметаболическими и иммунными процессами, которые инициируются выходом содержания диска в эпидуральное пространство и воздействием материала, высвобождаемого из пульпозного ядра [38].

Боль, ассоциированная с радикулопатией, появляется в результате комбинации ишемических и воспалительных процессов. По экспериментальным данным, ключевую роль

в развитии корешковой боли играют воспалительные изменения в компримированном корешке и спинномозговом ганглии, связанные с выделением фосфолипазы А₂, оксида азота, простагландина Е, в результате чего возникают ирритация, интра- и экстраневральный отек, изменение нейрофизиологических характеристик корешка или блокада проведения по нему [5, 41].

Таким образом, механизм болевого синдрома при радикулопатии носит смешанный характер: она имеет ноцицептивный и нейропатический компоненты. Ноцицептивный механизм связан с раздражением болевых рецепторов в наружных слоях поврежденного диска и окружающих его тканях, нейропатический — с повреждением волокон корешка, интерневральным отеком, ишемией и воспалением, приводящими на начальных этапах к фокальной демиелинизации, а в дальнейшем — к аксональной дегенерации [11].

В клинической картине радикулопатии боль носит стойкий или пароксизмальный интенсивный характер, иррадирует в дистальную зону дерматома, сопровождается выраженным мышечно-тоническим синдромом, нарушением чувствительности в соответствующем дерматоме, снижением или выпадением сухожильных рефлексов, замыкающихся через соответствующий сегмент спинного мозга, гипотонией и слабостью мышц, иннервируемых данным корешком. Могут возникать явления аллодинии — ошибочное сенсорное восприятие (ощущение боли при воздействии неболевым стимулом), связанное с образованием новых патологических синаптических связей (спрутинг-феномен) афферентных аксональных терминалей в заднем роге спинного мозга, возникающих вследствие нарушенной работы ионных каналов в поврежденном нервном волокне.

Данные клинко-электронейромиографических исследований подтверждают патофизиологические механизмы демиелинизирующих и аксональных изменений при радикулопатии. Так, в работе М. Герасимовой и соавт. электронейромиография у больных с пояснично-крестцовой радикулопатией показала, что скорость проведения импульса по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей во всех случаях была достоверно ниже контрольных значений. Электронейромиографическое исследование амплитудных показателей (М-ответ) и сравнение латентности F-волны в 1 и 2-й группах (плюс группа контроля) выявило поражение как проксимальных, так и дистальных волокон пояснично-крестцового сплетения, носившее аксонально-демиелинизирующий характер с преобладанием процесса демиелинизации в проксимальных отделах (спинномозговой нерв) и процесса аксонального повреждения в дистальных отделах [2].

Для целенаправленной терапии нейропатического компонента радикулопатии целесообразно назначение лекарственных средств, направленных на восстановление и поддержание нормальной структуры миелиновой оболочки периферических нервов. В клинической практике хорошо зарекомендовали себя в этом отношении комбинированные нейротропные витаминные группы В, используемые в лечении радикулопатии в сочетании с НПВП. Эффективность использования витаминов группы В у пациентов с острыми болями в спине отражена во многих публикациях [13, 15, 24, 29, 31, 34, 36]. Подчеркивается, что как комбинация, так и раздельное применение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ дают анальгезирующий эффект [4, 6, 13, 19, 24]. По данным ряда исследований (Jurna I., 1998; Woelk H. et al., 1998; Kuwabara S. et al., 1999; Yamazaki Y., 2000; Granados-Soto V., 2004; [6, 7, 32]),

комбинация витаминов группы В с НПВП более эффективна, чем монотерапия НПВП, поскольку витамины группы В, помимо нейропротективного, дают обезболивающий эффект, воздействуя на ноцицептивный компонент боли путем активации серотонинергической системы на уровне дорсальных рогов спинного мозга и таламуса. Существуют также прямые подтверждения торможения гипервозбудимости ноцицептивных нейронов витамином В₁ в дорсальных ганглиях посредством снижения Na-тока через тетродотоксинустойчивые натриевые каналы [38, 40]. Немаловажно, что комбинация НПВП с витаминами группы В позволяет снизить дозу НПВП, минимизируя побочные эффекты последних. В целом витамины группы В обладают весьма широким спектром фармакодинамических свойств, участвуя в качестве коферментных форм в большинстве обменных процессов, в том числе энергообразующих.

Биологическая роль витамина В₁ (тиамина) изучена достаточно детально. Он играет фундаментальную роль в метаболизме энергии. В тканях организма свободный В₁ встречается в небольших количествах. В организме происходит его преобразование в 3 формы: моноаминофосфат тиамин (ТМР), тиамин дифосфат, или пиродифосфат (ТРР) и тиамин трифосфат (ТТР). Биологически активной формой в живых организмах является пиродифосфорный эфир тиамин (ТРР), в образовании которого принимают участие аденозинтрифосфат, ионы магния и специфический фермент — тиаминкиназа, обнаруженная в дрожжах и животных тканях. Известно, как минимум, 4 фермента и ферментных комплекса, катализирующих промежуточный обмен в тканях, в состав которых входит ТРР. Так, ТРР является кофактором для ферментативной реакции расщепления пируват- и α-кетоглутаратдегидрогеназных комплексов, катализирующих окислительное декарбоксилирование пировиноградной и Z-кетоглутаровой кислот. Кроме того, в качестве кофактора ТРР участвует в декарбоксилировании кетокислот лейцина, изолейцина и валина, а также в синтезе редуцированной NADP [12, 35]. ТТР играет важную роль в проведении возбуждения в нервных структурах, при этом считается, что он выступает не в роли кофермента, а имеет нейрофизиологическую функцию. Экспериментально установлено, что участие ТТР в нервном проведении обусловлено активацией хлоридных ионных каналов в мембранах нервных клеток [12].

В эксперименте на здоровых и страдающих сахарным диабетом животных изучали действие жирорастворимого тиамин на воспалительную и нейропатическую боль. Тиамин значительно уменьшал ноцицептивную и нейропатическую боль, сопровождающуюся тактильной аллодинией [32].

Эксперимент на мышцах подтвердил, что тиамин дозозависимо уменьшает острую и хроническую нейропатическую и воспалительную боль [34]. Предполагается, что антиноцицептивное действие тиамин реализуется через снижение активности разных изоформ протеинкиназы-С [22].

Активной формой В₆ является пиридоксаль-5-фосфат (PLP) — важнейшая простатическая группа метаболизма аминокислот. PLP выступает в роли кофермента более чем в 100 ферментативных реакциях [20]. Так, он служит кофактором для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен, и тесно связан с процессами синтеза и разрушения катехоламинов, гистамина, допамина, γ-аминомасляной кислоты, превращения триптофана в никотиновую кислоту и серотонин. Витамин В₆ (пиридоксин) непосредственно участвует в метаболизме белков, синтезе

и транспортировке аминокислот, в обмене липидов, выработке энергии в организме. Витамин В₆ участвует в синтезе нейромедиаторов периферической нервной системы [20, 39], поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах. В последние годы показано, что витамин В₆ оказывает антиоксидантное действие [33].

Биологическая роль витамина В₁₂ (цианокобаламин) достаточно многообразна и изучена относительно подробно. Цианокобаламин необходим для синтеза 2 коферментов: метилкобаламина и 5-дезоксаденозилцианокобаламина, принимающих участие в реакциях 2 типов: 1-я — реакция метилирования, в которой метилкобаламин выполняет роль промежуточного переносчика метильной группы (синтез метионина и ацетата); в основе реакций 2-го типа лежит перенос водорода и образование новой углеводородной связи: глутаматмутазная реакция (взаимопревращение глутаминовой и β-метиласпарагиновой кислот), реакции восстановления рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов, синтеза липотропного фактора — холина (превращение метилмалоновой кислоты в янтарную, входящую в состав миелина) [3], дезаминирования и трансаминирования и др. Основная роль кобаламина в отношении компонентов нервной ткани — влияние на мембранные липиды и участие в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. Доказано, что В₁₂ способен уменьшать высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалях ЦНС [26].

В ряде экспериментальных исследований выявлен отчетливый обезболивающий эффект отдельных витаминов группы В и их комплексов при нейропатической боли. В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В₁₂ (73% случаев) и тиамин (58% случаев). Одновременное введение тиамин или цианокобаламин с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев) [17].

Оценено влияние витаминов группы В на активность ноцицептивных нейронов ЦНС. В эксперименте показано, что активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва инфузиями витамина В₆ и комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ дозозависимо уменьшается. Инфузии витамина В₆ и В₁₂ больше уменьшали ноцицептивную активность, чем витамин В₁. Несколько повторных инфузий более эффективны, чем однократное введение комплекса витаминов группы В [27].

Сегодня на фармацевтическом рынке витамины группы В представлены самыми разными лекарственными формами. Наиболее широкое применение получают препараты, содержащие комплекс витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) с возможностями как парентерального, так и перорального применения.

Один из таких препаратов — комбинированный нейротропный комплекс Мильгамма, содержащий витамины

В₁, В₆ и В₁₂. Препарат выпускается в инъекционной форме. В 1 ампуле Мильгаммы (2,0 мл) содержится 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин, 1000 мкг цианокобаламин и 20 мг лидокаин. Отличием Мильгаммы от других витаминных препаратов является форма выпуска: в 1 ампуле содержатся высокие дозы витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в сочетании с местным анестетиком, что делает внутримышечные инъекции практически безболезненными; 1 драже препарата Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин.

Эффективность клинического применения препарата Мильгамма в терапии острых болей в спине подтверждена рядом отечественных исследований [4, 6], предлагающих, исходя из состава лекарственной формы, в острый период радикулопатии назначать инъекции Мильгаммы, в большей степени способного уменьшать ноцицептивную боль, а затем переходить на прием драже Мильгамма композитум, которые больше влияют на нейропатический компонент боли. В тяжелых случаях и при острой боли для быстрого повышения уровня нейротропных компонентов в крови лечение начинают с 2 мл раствора внутримышечно, 1 раз в сутки. Раствор для инъекций вводится глубоко в мышцу. В дальнейшем для продолжения лечения назначают 1 инъекцию (2 мл) 2–3 раза в неделю. Курс лечения — не менее 1 мес.

Другие возможные схемы терапии препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум в зависимости от эффективности терапии: 1) Мильгамма внутримышечно №10 с последующим переходом на Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день 2–6 нед; 2) Мильгамма внутримышечно №10 с последующим переходом на более редкие инъекции (2–3 раза в течение 2–3 нед); 3) Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день 4–6 нед.

Таким образом, современные представления о механизмах действия витаминов группы В позволяют уйти от их адывантного имиджа и рассматривать их как патогенетические средства в схеме комплексного лечения радикулопатии. Клиническая практика показывает, что комплекс витаминов группы В позволяет: рационально усилить терапевтические возможности НПВП-обезболивания; уменьшить курсовые дозы НПВП; повысить безопасность лечения; редуцировать нейропатический компонент радикулярной боли при правильно используемой долгосрочной схеме лечения.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

GROUP B NEUROTROPIC VITAMINS COMPLEXES AS AN IMPORTANT COMPONENT OF COMBINATION TREATMENT FOR RADICULOPATHY

Professor E. Solovyeva, MD; E. Dzhutova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper discusses the mechanisms of pain syndrome in radiculopathy and pathogenetic approaches to choosing drug therapy. The timely use of group B vitamins that produce neurotrophic and properly analgesic effects allows the therapeutic capacities of analgesia to be rationally enhanced. When they are administered, the course doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be reduced, enhancing the safety of treatment.

Key words: pain syndrome, radiculopathy, group B vitamins, Milgammа.