

Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине

Головачева В.А., Головачева А.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Боль в спине значимо влияет на качество жизни пациентов. Лечение острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС) включает нелекарственные и лекарственные методы. К нелекарственной терапии относятся образовательные беседы с пациентом, рекомендации поддерживать активный образ жизни, лечебная гимнастика, поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс. Могут назначаться мануальная терапия и инъекции с анестетиками в область болезненных суставов. Для медикаментозного лечения острой и хронической НБС применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При хронической боли и наличии симптомов депрессии могут назначаться антидепрессанты. Витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) могут рассматриваться как адъювантные анальгетики при НБС. Результаты экспериментальных исследований на животных показали противоболевой и противовоспалительный эффект витаминов группы В в высоких дозах. Клинические исследования, систематический обзор и метаанализ, опубликованный в 2020 г., продемонстрировали безопасность и преимущества комбинированной терапии, включающей НПВП и витамины группы В, перед монотерапией НПВП в лечении острой НБС и обострений хронической НБС. Добавление витаминов группы В к НПВП позволяет сократить сроки лечения в 2 раза. За счет уменьшения продолжительности фармакотерапии снижается риск развития нежелательных реакций на НПВП и происходит более быстрое возвращение пациента к повседневной активности. Целесообразно проведение дальнейших, более крупных исследований комбинированной фармакотерапии НБС.

Ключевые слова: боль в спине; неспецифическая боль; поясничная боль; лечение; фармакотерапия; витамины группы В; тиамин; пиридоксин; цианокобаламин.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-117-122

B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Back pain significantly affects quality of life in patients. Therapy for acute and chronic nonspecific back pain (NBS) includes non-drug and drug treatments. The non-drug treatment includes educational conversations with a patient, recommendations to maintain an active lifestyle, therapeutic exercises, behavioral and cognitive-behavioral therapy, and mindfulness. Manual therapy and injections of anesthetics into the area of tender joints may be prescribed. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for drug treatment of acute and chronic NBS. Antidepressants may be prescribed for chronic pain and depression symptoms. B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) can be considered as adjuvant analgesics in NBS. The results of animal experimental studies have shown that B vitamins at high doses have analgesic and anti-inflammatory effects. Clinical studies, a systematic review, and a meta-analysis published in 2020 demonstrated the safety and advantages of combination therapy with NSAIDs and B vitamins over NSAID monotherapy in the treatment of acute NBS and exacerbations of chronic NBS. The addition of B vitamins to NSAIDs can reduce the duration of treatment by 2 times. By reducing the duration of pharmacotherapy, the risk of adverse reactions to NSAIDs decreases and the patient returns to daily activities more quickly. It is advisable to conduct further, larger studies of combined pharmacotherapy for NBS.

Keywords: backache; nonspecific pain; low back pain; treatment; pharmacotherapy; B vitamins; thiamine; pyridoxine; cyanocobalamin.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-117-122

Подбор эффективной терапии острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС) остается для практикующих неврологов и терапевтов весьма актуальной задачей. Боль в спине является одной из самых частых жалоб на приеме неврологов и терапевтов и значительно влияет на качество жизни пациентов [1]. Лечение острой и хронической НБС включает нелекарственные и лекарственные методы [2, 3]. К нелекарственной терапии относятся образовательные беседы с пациентом, рекомендации поддерживать активный образ жизни и избегать провоцирующих боль положений тела, лечебная гимнастика, поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс. В некоторых случаях могут назначаться мануальная терапия и инъекции с анестетиками в область болезненных суставов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются для лечения острой и хронической НБС. При хронической боли и наличии симптомов депрессии могут назначаться антидепрессанты [2].

Терапия НПВП может быть ограничена из-за рисков развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, печени и сердечно-сосудистой системы [4]. Выделяют особую группу препаратов — адьювантные анальгетики. Показания к их назначению не включают болевой синдром, но они усиливают обезболивающее действие НПВП и могут приводить к уменьшению продолжительности приема и доз НПВП [5]. При сочетанном применении адьювантных анальгетиков и НПВП может наблюдаться эффект синергизма. К адьювантным анальгетикам относятся бензодиазепиновые препараты, миорелаксанты и витамины группы В [6]. Бензодиазепиновые препараты и миорелаксанты могут вызывать такие НР, как седативный эффект, головокружение, лекарственная зависимость, из-за чего их назначение может быть ограничено. В течение последних 30 лет изучаются обезболивающие механизмы действия витаминов группы В при НБС, эффективность назначения НПВП в комбинации с витаминами группы В при острой и хронической НБС [7–9].

Витамины группы В, применяемые в неврологической практике

К витаминам группы В, применяемым в лечении НБС, относятся тиамин (витамин В₁), пиридоксин (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂) [6]. Тиамин способствует регенерации поврежденных нервных волокон, участвует в энергетических процессах в нервных клетках и обеспечивает нормальную функцию аксоплазматического тока [10, 11]. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в аксонах, участвует в биосинтезе многих медиаторов и оказывает антиоксидантное действие [12]. Комбинация различных витаминов пиридоксина улучшает эндоневральный кровоток, угнетая агрегацию тромбоцитов [13]. Кобаламин (производное цианокобаламина) участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. Одновременное применение нескольких препаратов, содержащих отдельные витамины группы В, может технически усложнять процесс лечения. В связи с этим наличие препарата, содержащего комплекс витаминов В₁, В₆ и В₁₂, облегчает терапевтический процесс как для врача, так и для самого пациента. Применение комбинированных препаратов группы В

способствует повышению приверженности пациента лечению [14].

Мильгамма® — препарат витаминов группы В, который хорошо изучен в клинических исследованиях и широко применяется в неврологической практике для лечения полиневропатий и болевых синдромов [15, 16]. Существуют две формы препарата — раствор для внутримышечных (в/м) инъекций и таблетки. Мильгамма® — препарат в форме раствора для инъекций, в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, 20 мг лидокаина. Мильгамма® Композитум — таблетированная форма препарата, в одной таблетке содержится 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. В клинической практике встречаются препараты, которые вызывают боль в месте инъекции. Так, для безболезненного введения пенициллина в состав раствора входит лидокаин [17]. В/м введение витаминов группы В также болезненный процесс для пациентов. Наличие лидокаина в составе комбинированного препарата витаминов группы В позволяет проводить инъекции безболезненно, что имеет большую практическую значимость и повышает приверженность пациентов лечению.

Обезболивающий эффект витаминов группы В

Действие витаминов группы В в высоких дозах отличается от их действия в физиологических дозах, которые ежедневно поступают с пищей [18]. Авторы экспериментальных исследований подчеркивают тот факт, что витамины группы В в высоких дозах уменьшают интенсивность боли за счет влияния на ее патогенетические механизмы [19, 20]. В 80-х годах XX в. были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных, продемонстрировавшие противоболевую и противовоспалительную активность витаминов группы В [21]. В эксперименте с «воспалительной» моделью ноцицептивной боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ и при введении только витаминов группы В. Авторы показали антиноцицептивный эффект комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ и предположили, что комбинация витаминов группы В ингибирует синтез медиаторов (алгогенов) [22]. В другом эксперименте изучали влияние тиамин на ноцицептивную и невропатическую боль. Тиамин значительно уменьшал ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождавшуюся тактильной аллодинией [23]. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что тиамин уменьшает интенсивность ноцицептивной воспалительной боли как острого, так и хронического течения. При этом отмечен дозозависимый обезболивающий эффект тиамин: чем выше доза препарата, тем сильнее обезболивающее действие [24]. По результатам сравнительных экспериментальных исследований авторы сделали вывод, что комбинированное введение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ превосходит введение данных витаминов по отдельности в отношении противоболевого и противовоспалительного эффекта [25]. Показано, что комплексное применение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ усиливает действие противоболевых нейромедиаторов — норадреналина и серотонина. Также в экспериментальном исследовании было обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [26].

**Комбинация витаминов группы В
и НПВП при боли в спине:
данные клинических исследований**

Авторы клинических исследований по лечению НБС показали, что витамины группы В обладают противоболевым эффектом и повышают эффективность терапии НПВП [27, 28].

Первые клинические исследования комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В 1980-х годах были проведены первые клинические исследования, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии витаминами группы В и НПВП при НБС [26–29]. По дизайну эти исследования были рандомизированными двойными слепыми, включали небольшое количество пациентов с болью в нижней части спины. В данных исследованиях всех пациентов разделяли на две группы: 1) группа, получающая монотерапию диклофенаком; 2) группа, получающая комбинированную терапию диклофенаком и фиксированной комбинацией витаминов В₁, В₆, В₁₂. Все авторы заключили, что комбинированное лечение по эффективности превосходит монотерапию диклофенаком. Преимущества комбинированной терапии – возможность сократить продолжительность приема НПВП и тем самым снизить частоту развития побочных эффектов.

Бразильское рандомизированное исследование комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В связи с положительными результатами первых небольших клинических испытаний в дальнейшем были проведены более крупные рандомизированные исследования. Так, в бразильское рандомизированное двойное слепое исследование DOLOR были включены 372 амбулаторных пациента с острой НБС в возрасте от 18 до 65 лет [30]. Продолжительность болевого синдрома не превышала 3 сут. Методом рандомизации 185 пациентов получали монотерапию диклофенаком, 187 – комбинированную терапию диклофенаком и витаминами группы В. Пациенты из группы монотерапии получали по 50 мг диклофенака в таблетках 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Пациенты из группы комбинированной терапии получали таблетки, содержащие 50 мг диклофенака, 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, дважды в день в том же режиме. Через 3 дня лечения значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 46,5% пациентов из группы комбинированного лечения и только 29,7% пациентов из группы монотерапии. Данное количественное различие между группами (16,8%) было достоверно значимо ($p=0,0005$) и демонстрировало преимущество комбинированной терапии в скорости облегчения боли. Через 5 дней лечения из 123 пациентов, продолжавших прием препаратов, значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 82% пациентов в группе комбинированного лечения и только 43% – в группе монотерапии, что снова продемонстрировало достоверно значимое клиническое превосходство комбинированной терапии над монотерапией ($p<0,000$). Через 7 дней лечения 14 из 16 (87,5%) пациентов, продолжающих получать комбинированную терапию, отметили значимое облегчение боли и завершили лечение. Только у двух (12,5%) пациентов из группы комбинированного лече-

ния терапевтический эффект не был достигнут. Так, через 7 дней лечения 59 из 68 (86,76%) пациентов, продолжающих монотерапию диклофенаком, достигли значимого облегчения боли и завершили терапию. Девять (13,23%) пациентов, получающих монотерапию диклофенаком, не достигли терапевтического эффекта. Авторы заключили, что достижение значимого облегчения боли в группе монотерапии диклофенаком продолжалось значительно дольше. Комбинированная терапия позволяет значительно сократить длительность приема фармакотерапии. Почти половина (46,5%) пациентов, получающих комбинированную фармакотерапию, отмечали значимое облегчение уже через 3 дня лечения.

Российское исследование комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В России также были проведены клинические исследования эффективности комбинированной терапии НПВП и витаминами группы В при острой боли в спине. В рандомизированном открытом сравнительном исследовании, включавшем 60 пациентов с острой НБС, проводилась оценка эффективности препарата Мильгамма® в виде раствора для в/м инъекций [31]. Методом рандомизации все пациенты были разделены на три группы: 1) монотерапия диклофенаком (75 мг в/м 1 раз в день); 2) монотерапия Мильгаммой® (2 мл препарата в/м 1 раз в день); 3) комбинированная терапия диклофенаком (75 мг в/м) и Мильгаммой® (2 мл в/м) 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно, до 10 дней. Авторы отметили, что достоверно значимое снижение среднего значения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) отмечалось со 2-го дня лечения в группах монотерапии и уже с 1-го дня лечения в группе комбинированного лечения. Через 10 дней лечения регресс боли в спине отметили 45% пациентов 2-й группы, 35% – 1-й группы и 70% – 3-й группы. Частота побочных эффектов (боль в области эпигастрия, диарея) была выше в 1-й и 3-й группах. Побочные эффекты были отмечены у 35% пациентов 1-й группы, 25% пациентов 3-й группы и только у 5% – во 2-й группе. Авторы заключили, что комбинированная терапия Мильгаммой® и диклофенаком дает более выраженный и быстрый обезболивающий эффект, чем монотерапия любым из этих препаратов. При этом монотерапия витаминами группы В может также применяться при острой боли в спине в качестве обезболивающей терапии и ее преимущество перед монотерапией НПВП – низкая частота развития побочных эффектов. Авторы предположили целесообразность применения комбинированной терапии у пациентов с интенсивной (8–10 баллов по ВАШ) острой ПНБ, когда необходимо наиболее быстро получить обезболивающий эффект. Также авторы сформулировали гипотезу о том, что при комбинированном назначении НПВП и препарата витаминов группы В возможно применение меньших доз НПВП. Однако подтверждение данной гипотезы требует проведения соответствующих клинических исследований. Авторы выделяют пять основных свойств препарата Мильгамма®: 1) снижение интенсивности боли за счет собственного противоболевого действия витаминов группы В; 2) потенцирование действия препаратов НПВП; 3) участие в процессах регенерации миелиновой оболочки (например, при радикулопатии); 4) улучшение функции проведения по нервным волок-

нам; 5) безболезненность выполнения внутримышечных инъекций [31].

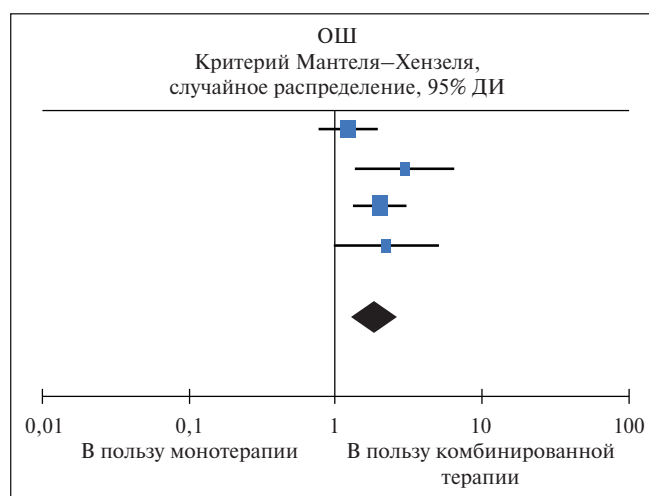
Систематический обзор и метаанализ исследований эффективности комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В 2020 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ клинических исследований, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В и диклофенака при боли в нижней части спины [6]. Авторы нашли и изучили 409 публикаций, посвященных применению витаминов группы В при боли в спине. В систематический обзор и метаанализ были включены пять рандомизированных клинических исследований, проведенных в период с 1988 по 2009 г. Всего авторы изучили данные 1207 пациентов с острой или хронической болью в нижней части спины. Во всех исследованиях проводилось сравнение эффективности комбинированной терапии (диклофенаком в сочетании с витаминами группы В) и монотерапии (диклофенаком). В четырех из пяти исследований основным показателем эффективности терапии было досрочное прекращение приема препаратов вследствие купирования болевого синдрома.

Все исследования включали пациентов в возрасте от 18 лет. Грыжа межпозвоночного диска, вызывающая радикулопатию, или другая патология дисков являлись критериями исключения в четырех из пяти исследований (кроме исследования, проведенного О.С. Левиным и И.А. Мосейкиным [32]).

В четырех исследованиях, проведенных среди пациентов с острой болью в спине или обострением хронической боли в спине, добавление витаминов группы В к диклофенаку приводило к уменьшению продолжительности терапии на 50% (с 14 до 7 дней или с 7 до 3 дней). Получены следующие результаты, свидетельствующие в пользу комбинированной фармакотерапии: отношение шансов (ОШ) — 1,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–2,72 ($p=0,0001$); относительный риск (ОР) — 1,52 (95% ДИ 1,19–1,93; $p=0,0007$); число больных, которых необходимо лечить для достижения пользы, — 9 (95% ДИ 6–16); различие рисков (РР) — 12% (95% ДИ 4–20%; $p=0,003$; см. рисунок).

Авторы показали, что в группе комбинированной фармакотерапии наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли, оцениваемой по ВАШ, в сравнении с монотерапией диклофенаком. Во всех исследованиях отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ в срок от 3 до 24 дней, но в группе комбинированной фармакотерапии это снижение происходило быстрее и более выражено.

В метаанализе не выявлено статистически значимых различий между группой комбинированной терапии и группой монотерапии по количеству НР, в частности по количеству НР со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом, авторы считают, что НР были связаны с применением диклофенака, а витамины группы В обладают хорошим профилем безопасности. Дозы диклофенака варьировали в пределах 75–150 мг/сут, а дозы витаминов В₁ и В₆ — в пределах 100–300 мг/сут. Дозы витамина В₁₂ варьировали в пределах от 0,75 до 2 мг/сут. Наибольшая доза витамина В₁₂ применя-



Досрочное прекращение приема терапии вследствие купирования болевого синдрома у пациентов с острой болью в спине или обострением хронической боли в спине. По данному показателю комбинированная терапия превосходит монотерапию

лась в исследовании М.А. Mibielli и соавт. [30], в котором наблюдалось наибольшее снижение интенсивности боли.

Авторы заключили, что в лечении острой боли в спине или обострения хронической боли в спине наиболее эффективна комбинированная фармакотерапия, содержащая диклофенак и витамины группы В. Наиболее значимый эффект наблюдался в отношении уменьшения продолжительности лечения. Комбинированная терапия (диклофенаком и витаминами группы В) безопасна; в сравнении с монотерапией диклофенаком риски развития НР статистически не различаются. Авторы сообщают о необходимости проведения дальнейших исследований, в которых витамины группы В будут рассматриваться как адъювантная терапия боли в спине. При этом авторы предлагают рассмотреть возможность проведения исследований, где будет оценена эффективность и безопасность витаминов группы В как дополнительных обезболивающих препаратов в сочетании не только с НПВП, но и с другой фармакотерапией — опиоидами, противосудорожными препаратами.

Таким образом, применение витаминов группы В при острой НБС или обострении хронической НБС может рассматриваться как адъювантная обезболивающая терапия. Комбинированная терапия (НПВП и витамины группы В) имеет преимущества перед монотерапией НПВП, что заключается в значимом (до 50%) уменьшении продолжительности фармакотерапии. Показано, что сочетание витаминов группы В и НПВП безопасно. За счет уменьшения продолжительности фармакотерапии снижается риск развития НР вследствие приема НПВП и происходит более быстрое возвращение пациента к повседневной активности. Целесообразно проведение дальнейших, более крупных исследований, посвященных комбинированной фармакотерапии неспецифической боли в спине.

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;3(36-37):10-4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343058> [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of the open multicenter study «MERIDIAN» to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;3(36-37):10-4. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343058> (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
4. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):405-28. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.003
5. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist*. 2004;9(5):571-91. doi: 10.1634/theoncologist.9-5-571
6. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Arbelaez 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 Apr 1;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216
7. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):107-15. doi: 10.1007/BF01646857
8. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Verkürzung der Diclofenac-Therapie durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Diclofenac 50 mg gegen Diclofenac 50 mg mit degenerativen Veränderungen [Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes]. *Z Rheumatol*. 1988 Sep-Oct;47(5):351-62 (In Germ.)].
9. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. Eine Multicenterstudie [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20. doi: 10.1007/BF01646858 (In Germ.)].
10. Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Sci World J*. 2013 Oct 21;2013:309143. doi: 10.1155/2013/309143
11. Scott J, Molloy A. The discovery of vitamin B (12). *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):239-45. doi: 10.1159/000343114
12. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009 Jan 12;14(1):329-51. doi: 10.3390/molecules14010329
13. Kobzar G, Mardia V, Rktsep I, et al. Effect of vitamin B(6) vitamins on platelet aggregation. *Platelets*. 2009 Mar;20(2):120-4. doi: 10.1080/09537100802687674
14. Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33 [Kamchatnov PR. Improving the effectiveness and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33 (In Russ.)].
15. Журавлева МВ, Ших ЕВ, Махова ЛА. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. Терапевтический архив. 2012;84(12):131-4. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31181> [Zhuravleva MV, Shikh EV, Makhova AA. A relationship between analgesic and neurotropic effects by the example of milgamma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):131-4. Available from: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31181> (In Russ.)].
16. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of «Milgamma» in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)*. 1997;39(4):5-10. Available from: <https://www.pubfacts.com/detail/9575643/Therapeutic-efficacy-of-Milgamma-in-patients-with-painful-diabetic-neuropathy>
17. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):890-3. doi: 10.1097/00006454-199810000-00008
18. Lemoine A, Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989;30:129-47.
19. Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett*. 1989 Jun 5;101(1):95-100. doi: 10.1016/0304-3940(89)90447
20. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999 Oct;42(2):73-7. doi: 10.1016/s1056-8719(00)00045-9
21. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et 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. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01038-x
22. Sanchez-Ramirez GM, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzalez HI, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006 Jan 13;530(1-2):48-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.016
23. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008 Jul;12(3):173-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762821/>
24. Bartoszyk GD. The interactions of vitamins B1, B6 and B12 with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: animal experiment results. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):121-4. doi: 10.1007/BF01646859
25. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):129-35. doi: 10.1007/BF01646861

26. Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 (In Russ.)].
27. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Einsparung 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 akuten Lendenwirbelsäulensyndromen [Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):107-15. doi: 10.1007/BF01646857 (In Germ.)].
28. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. Eine Multicenterstudie [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20. doi: 10.1007/BF01646858 (In Germ.)].
29. Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheum Schmerz Entzündung*. 1986;(8):22-30 Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vff-fcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1674395](https://www.scirp.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vff-fcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1674395)
30. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. 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
31. Данилов АБ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? Русский медицинский журнал. 2010;(0):35-40. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine__vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ [Danilov AB. Treatment of acute back pain: B vitamins or NSAIDs? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;(0): 35-40. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine__vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ (In Russ.)].
32. Левин ОС, Мосейкин ИА. Комплекс витаминов группы В (милльгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(10):30-5. [Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(10):30-5 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2020/25.09.2020/29.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется ООО «Верваг Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Wörwag Pharma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>