ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА метилкобаламіну у хворих із хронічним болем у попереку

Близько 80 % населення незалежно від статі, раси, віросповідання чи культури хоча б раз у житті відчували біль в нижній частині спини. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність захворювання в розвинутих країнах досягає розмірів пандемії і є серйозною медичною та соціально-економічною проблемою, оскільки страждають в основному люди працездатного віку.
Досить ефективними у комплексному лікуванні хронічного неспецифічного больового синдрому є препарати вітаміну B12. Chiu C.K. et al. у статті «The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial», що була опублікована в *Singapore Med Journal* (2011; 52(12): 868), представили результати дослідження, метою якого було визначити ефективність та безпеку метилкобаламіну при лікуванні вертеброгенного больового синдрому.

Залежно від причин виникнення болю в спині розрізняють первинний (неспецифічний) та вторинний (специфічний) біль. Основною причиною неспецифічного болю в спині здебільшого є дегенеративно-дистрофічні зміни хребта (міжхребцевих дисків і дуговідростчатих суглобів з подальшим залученням до процесу зв'язок, м'язів, сухожиль і фасцій). На підставі сформованих на сьогодні уявлень про суть больового синдрому можна сказати, що біль є феноменом, в генезі якого переплітаються анатомічний, фізіологічний, психологічний та соціальний компоненти. Найчастіше неспецифічний біль в спині локалізується переважно в нижній її частині, не супроводжується компресійним корінцевим синдромом, не має в основі серйозного основного захворювання. Під час обстеження пацієнта не вдається знайти фізичної патології, ушкодження або деформації анатомічних структур, які можна було б пов'язати з симптомами пацієнта.

Специфічний біль в спині є наслідком пухлинного, запального або травматичного ураження хребта, інфекційних процесів (остеомієліт, епідуральний абсцес, туберкульоз, оперізувальний герпес, саркоїдоз), метаболічних порушень (остеопороз), захворювань внутрішніх органів грудної та черевної порожнини або органів малого таза, ушкодження м'язів, ураження нервової системи (спинного мозку, корінців, периферичних нервів) і т.д.

В опублікованій літературі повідомляється, що близько 85 % пацієнтам у віці 25-55 років з болями у спині було діагностовано саме неспецифічний біль у нижній частині спини (НБНС) (Hart, 1995; Kent, 2009).

Серед препаратів, що ефективно зменшують інтенсивність больового синдрому та можуть застосовуватись у комплексному лікуванні хворих з синдромом гострого та хронічного болю у спині на тлі дегенеративно-дистрофічних уражень, особливої уваги заслуговує вітамін B12.

В дослідах на тваринах було показано, що вітамін B12 суттєво зменшує біль (Caram-Salas, 2006; Wang, 2005; Granados-Soto, 2004; França, 2001; Leuschner, 1992; Jurna, 1990). Його позитивний синергічний ефект у комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) також було доведено в лабораторних тестах на тваринах (Rocha-González, 2004; Reyes-García, 2002; Reyes-García, 1999; Bartoszyk, 1989). В клінічних умовах було встановлено, що вітамін B12 за умови одночасного застосування з НПЗП у пацієнтів з болем у спині посилює аналгезію, а це може сприяти скороченню терміну лікування і зменшенню дози НПЗП, знизивши таким чином ризик побічних явищ (Brüggemann, 1990; Kuhlwein, 1990; Vetter, 1988).

Метилкобаламін – це одна із активних форм вітаміну B12, який необхідний для синтезу ядерного білка і мієліну, для репродукції й нормального росту клітин та нормального еритропоезу. Порівнянно з іншими формами вітаміну B12 метилкобаламін на субклітинному рівні краще транспортується в органели нейронів. Саме завдяки такій властивості він ефективніший при лікуванні захворювань нервової системи.

Встановлено ефективність метилкобаламіну при лікуванні нейропатичного болю (Sun, 2005; Kuwabara, 1999; Li, 1999) і переміжної кульгавості у хворих зі стенозом хребетного каналу на рівні поперекового відділу (Waikakul, 2000). За даними Jurna (1998), знеболюючі властивості вітаміну B12 та посилення аналгетичної дії НПЗП пов'язані з посиленням дії норадреналіну та серотоніну головних антиноцицептивних нейромедіаторів і/або блокуванням дії запальних медіаторів.

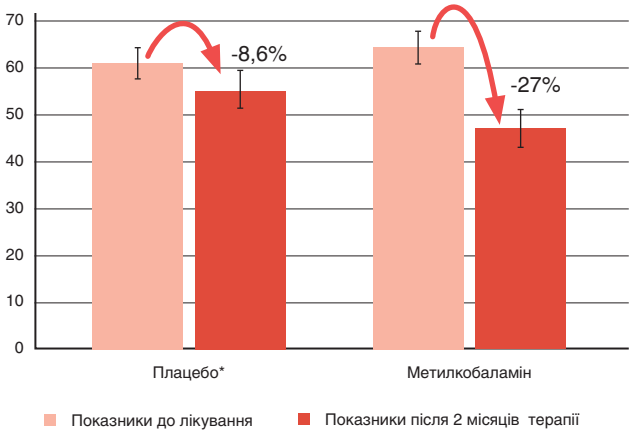

Рис. 1. Індекс болю за інтерактивним тестом Освестрі

Примітки: * – усі пацієнти приймали парацетамол (максимальна добова доза – 3 г). Адаптовано згідно з Chiu C.K. et al. Singapore Med J. (2011; 52(12):868-73).

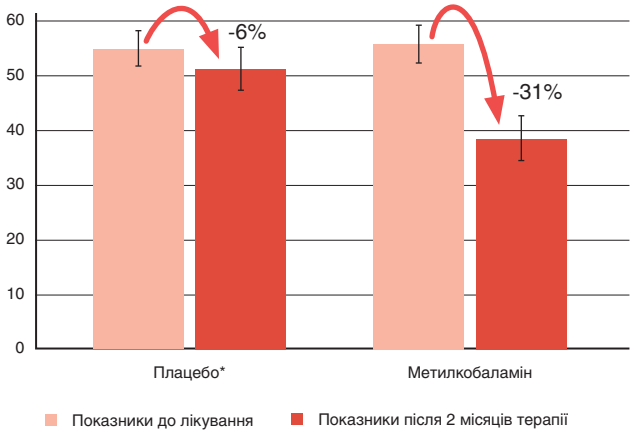

Рис. 2. Індекс болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)

Примітки: * – усі пацієнти приймали парацетамол (максимальна добова доза – 3 г). Адаптовано згідно з Chiu C.K. et al. Singapore Med J. (2011; 52(12):868-73).

Матеріали і методи дослідження

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні, проводилася оцінка ефективності та безпеки внутрішньом'язевого введення вітаміну В12 (ціанокобаламін). Учасниками дослідження були пацієнти у віці 20-65 років з поперековими болями (тривалістю більше 6 міс.), викликаними механічним пошкодженням хребта або ішіалгією, що іррадіює.

Пацієнти обох статей з симптомами НБНС, що відповідали критеріям включення і виключення, були випадковим чином розподілені на дві дослідницькі групи. Група лікування активним препаратом отримувала метилкобаламін парентерально в дозі 500 мкг, а пацієнти групи прийому плацебо, отримували фізіологічний розчин. Для оцінки даних використовували два основні науково-дослідницькі інструменти: інтерактивний опитувальник Освестрі (ODI) версії 2.0 і візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Оцінювання пацієнтів за вказаними системами проводили перед початком лікування та по завершенні. Пацієнтам було введено шість внутрішньом'язових ін'єкцій метилкобаламіну протягом двох тижнів (перші три ін'єкції введені на 1-й, 3-й та 5-й день тижня). Усім пацієнтам за необхідності також призначався парацетамол у формі таблеток, максимальна добова доза якого становила 3 г. Пацієнти перебували під наглядом фахівців протягом двох місяців після початку лікування.

Вагітні жінки, пацієнти із встановленим токсичним ураженням периферичних нервів, люди з важкою супутньою патологією (некомпенсований цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, термінальні стадії ниркової недостатності, церебральні судинні захворювання, злоякісні пухлини), пацієнти з алергічною реакцією на вітамін В12, мегалобластною анемією, специфічним болем у спині (включаючи симптоми, які можуть бути віднесені до системних захворювань, інфекції, пухлини, травми, структурні деформації), а також пацієнти, яким показане комбіноване з іншими формами лікування (НПЗП, фізіотерапія або лікувальна фізкультура), були виключені з дослідження. Крім того, учасників було поінформовано про те, що вони можуть вийти з дослідження у будь-який час, без попереднього повідомлення і без будь-яких наслідків.

Результати дослідження та їх обговорення

В дослідження були включені 60 пацієнтів, з яких 45 % становили чоловіки. Середній вік вибірки 47,6 ± 9,6 (30-65 років). Середній індекс маси тіла (ІМТ) у чоловіків складав 24,9 ± 2,9 кг/м^2, у жінок – 25,8 ± 3,0 кг/м^2 . У групі плацебо перебувало 27 пацієнтів, у групі прийому метилкобаламіну – 33 пацієнти. Ніяких суттєвих відмінностей між двома групами за статтю, віком, ІМТ, оцінками за опитувальником ODI та оцінками за шкалою ВАШ не було. Таким чином, вибірка з генеральної сукупності з двох груп була однорідною.

Після двох місяців лікування 58 пацієнтів були оглянуті повторно – 26 з групи плацебо і 32 з групи прийому метилкобаламіну. З обох груп по одному пацієнту добровільно завершили дослідження через появу побічних реакцій (біль і гематома в ділянці введення) та відсутність поліпшення симптомів.

В кінці лікування зниження балів за опитувальником ODI серед пацієнтів групи плацебо не спостерігалося ($p > 0,05$). Проте було виявлене значне зниження балів за опитувальником ODI в групі прийому метилкобаламіну ($p < 0,05$): від 64,0 ± 18,3 до 47,0 ± 22,3 із середньою різницею в 17,0 (рис. 1). Також, незначне зниження показників за шкалою ВАШ було відзначено в групі плацебо ($p > 0,05$), суттєве покращення показників за шкалою ВАШ спостерігалось в групі прийому метилкобаламіну ($p < 0,05$): від 56,0 ± 18,6 до 38,6 ± 22,3 із середньою різницею в 17,4 (рис. 2). У групі прийому метилкобаламіну дози парацетамолу були значно нижчими, ніж у групі плацебо ($p < 0,05$). Приблизно 40 % пацієнтів повідомляли про незначні побічні реакції: постійний біль (> 24 год.) і гематоми в місці ін'єкції.

Результати даного дослідження продемонстрували, що внутрішньом'язове введення метилкобаламіну було більш ефективним, ніж плацебо в полегшенні НБНС. У порівнянні з плацебо у пацієнтів, які отримували препарат метилкобаламіну, відзначалося значне поліпшення параметрів за опитувальком ODI і оцінок за шкалою ВАШ ($p < 0,05$).

Значення метилкобаламіну в лікуванні НБНС ґрунтується на двох основних механізмах терапевтичної дії, а саме: знеболення і потенціювання знеболення НПЗП,

а також на його нейротрофічних та нейропротекторних властивостях. Протягом багатьох років метилкобаламін та інші похідні вітаміну B12 використовували для лікування різних видів болю. Проте вчені досі шукають причини його знеболюючих і потенціюючих знеболення властивостей. З цією метою були проведені численні дослідження на тваринах (Caram-Salas, 2006; Wang, 2005; Granados-Soto, 2004; França, 2001; Leuschner, 1992). За результатами цих досліджень було встановлено, що вітамін B12 дійсно володіє аналгетичними характеристиками. Вчені припускають, що знеболююча дія вітаміну B12 є результатом його інгібування синтезу медіаторів запалення (França, 2001).

Відповідно до іншої теорії, знеболююча дія вітаміну B12 пов'язана зі збільшенням доступності й ефективності норадреналіну і 5-гідрокситриптаміну, які пригнічують передачу больової імпульсації в ноцицептивій системі (Jurna, 1998).

Вітамін B12 на практиці часто використовують в поєднанні з анальгетиками, особливо НПЗП. У комбінації він може посилювати знеболюючий ефект НПЗП, і таким чином призвести до зменшення його дози та скорочення тривалості курсу лікування при НБНС. В експериментальних дослідженнях, проведених на щурах, були встановлені болезаспокійливі властивості вітаміну B12, що мали синергетичний ефект з НПЗП (Rocha-González, 2004; Reyes-García, 2002; Reyes-García, 1999; Bartoszyk, 1989). У декількох клінічних дослідженнях було виявлено і підтверджено знеболювально-потенціюючі властивості вітаміну B12 та його похідних, що позитивно впливає на лікування за рахунок зниження дози НПЗП і тривалість його прийому у пацієнтів з болем у спині (Brüggemann, 1990; Kuhlwein, 1990; Vetter, 1988).

Крім того, дослідження, що засновані на фактичних даних, показали, що метилкобаламін зменшує нейропатичий біль (Sun, 2005; Kuwabara, 1999; Li, 1999).

Встановлено, що метилкобаламін суттєво зменшує невропатичний і соматичний біль у хворих на діабет. На думку деяких вчених, це може бути повязане з його нейротрофічними та нейропротекторними властивостями (Sun, 2005; Kuwabara, 1999).

Waikakul et al. (2000) виявили, що метилкобаламін поліпшує симптоми переміжної кульгавості у пацієнтів зі стенозом хребетного каналу на рівні поперекового відділу, що було продемонстровано в клінічному випробуванні (n = 153) протягом дворічного періоду спостереження.

Встановлено, що у пацієнтів при захворюванні диску поперекового відділу, вперше біль в спині з'являється приблизно в третьому десятилітті життя, а виражені ускладнення у вигляді корінцевого синдрому приєднуються десятьма роками пізніше, що призводить до госпіталізації. Цей тривалий інтервал між початком невиражених больових відчуттів у попереку і появою корінцевого болю спричинений внутрішньодисковою дегенерацією та вичерпанням регенераційних можливостей (Weber, 1983).

Диференціювати між компресією нервового корінця і неспецифічним болем в попереку на ранніх етапах захворювання досить складно через неспецифічність клінічних та рентгенологічних ознак. Ретроспективний огляд 1293 пацієнтів з діагнозом НБНС протягом 12 років показав, що майже 30 % мали компресію, наслідком якої стало пошкодження нервового корінця (Bernard, 1987). Ці дані вказують на те, що ураження нервового корінця на ранніх етапах може підпасти під діагноз НБНС, і при цьому може ефективно лікуватися введенням метилкобаламіну.

Консервативне ведення є основою лікування легкого та помірного больового синдрому при компресії нервових корінців (Awad, 2006; Postacchini, 1996). Перспективні дослідження показали, що не було жодних істотних відмінностей у довгострокових результатах між хірургічним та нехірургічним лікуванням хворих з компресією нервових корінців грижами дисків (Weber, 1983; Hakelius, 1970; Atlas, 2005).

Хірургічний метод лікування зазвичай показаний особам з важкими або прогресуючими неврологічними симптомами і пацієнтам з некомпенсованим стійким болем. Зазвичай для лікування болю в спині використовується мультимодальний підхід, а саме: лікувальна фізкультура, фізіотерапія, фармакотерапія, навчання правильним положенням. Використання розчину метилкобаламіну може бути додатковим варіантом до мультимодального лікування початкових проявів болю в спині.

Ефективність метилкобаламіну в полегшенні болю і потенціюванні / підвищенні знеболювання ґрунтується на його здатності забезпечувати високі дози вітаміну в сироватці крові. На рівні з плацебо метилкобаламін має незначні побічні реакції, які регресують спонтанно, без будь-якого активного лікування. Протягом усього дослідження жодних серйозних небажаних явищ не було зареєстровано. Таким чином, автори дослідження встановили, що розчин метилкобаламіну є безпечним для використання в лікуванні хворих з НБНС.

Метилкобаламін ефективно використовують в якості додаткового засобу для лікування болю у спині, спричиненого дегенеративними захворюваннями міжхребцевих дисків та м'язово-скелетного апарату в нижній частині спини. Однак у зв'язку з обмеженнями даного дослідження, були зафіксовані тільки короткострокові позитивні результатами, а довгострокові наслідки при цьому залишаються невідомими. Побічні реакції були помірно вираженими, поодинокими.

Висновки

Таким чином, автори дослідження зробили висновок, що внутрішньом'язове введення метилкобаламіну є ефективним і безпечним методом комплексного лікування пацієнтів з НБНС, який може використовуватися в якості монотерапії або комбінуватися з іншими формами лікування у пацієнтів з НБНС. Так, пацієнти, що брали участь у дослідженні, відмітили суттєве зменшення інтенсивності болю після двох місяців лікування метилкобаламіном та значно меншу потребу в анальгетиках, а період непрацездатності при цьому суттєво скорочувався.

Підготувала ***Тетяна Антонюк***

Нейрокобал у лікуванні периферичної нейропатії

Метилкобаламін – це одна із активних форм вітаміну В 12, який необхідний для синтезу ядерного білка і мієліну, репродукції та нормального росту клітин і нормального еритропоезу. Порівняно з іншими формами вітаміну В12 метилкобаламін на субклітинному рівні краще транспортується в органели нейронів. Саме завдяки такій властивості він є більш ефективним під час лікування захворювань нервової системи.

Метилкобаламін є коферментом метіонінсинтази – ферменту, що бере участь у перетворенні гомоцистеїну на метіонін у реакціях метилювання білків та ДНК. Відомо, що метилкобаламін нормалізує аксональний транспорт білкових комплексів та сприяє регенерації аксонів і мієлінізації нейронів завдяки стимуляції синтезу фосфоліпідів. Крім того, він відновлює уповільнену синаптичну передачу і знижує вміст нейротрансмітерів до нормального рівня.

Застосування терапевтичних доз препарату сприяє детоксикаційним процесам у нервовій системі завдяки зростанню вмісту тетрогідрофолату перетворенню гомоцистеїну в S-аденозинметіонін, який є універсальним донором метильних груп, що призводить до активізації реакцій трансметилювання.

При одноразовому пероральному прийомі препарату натще в разових дозах 120 мкг і 1500 мкг пікова концентрація загального вітаміну В12 в плазмі досягається через 3 год. Для обох доз цей показник є дозозалежним. Концентрація в сироватці зростає протягом перших 4 тижнів після початку прийому, досягнувши рівня, що перевищує вихідне значення приблизно в два рази. Після цього спостерігається поступове збільшення, яке досягає максимуму в 2,8 рази більше вихідного значення на 12-му тижні прийому препарату. Концентрація в сироватці знижується після останнього прийому (12 тижнів), але все ще перевищує вихідне значення в 1,8 рази через 4 тижні після останнього прийому препарату.

Протипоказаннями для застосування препарату є гіперчутливість до метилкобаламіну, еритремія, еритроцитом, новоутворення, крім випадків, що супроводжуються мегалобластною анемією та дефіцитом вітаміну В12, гострі тромбоемболічні захворювання, стенокардія напруження високого функціонального класу.

Варто пам'ятати, що одночасне призначення метилкобаламіну з фолієвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння препарату. Не слід призначати одночасно інші лікарські засоби, що містять вітамін В12. Хлорамфенікол знижує гемопоетичну відповідь ретикулоцитів на препарат. Якщо уникнути подібної комбінації не можна, необхідно ретельно контролювати показники крові.

До лікарських засобів, які можуть знижувати всмоктування вітаміну В12 належать: аміносаліцилова кислота, антибіотики, колхіцин, холестирамін, Н2-блокатори гістамінових рецепторів, метформін, неоміцин, закис азоту, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, інгібітори протонної помпи, зидовудин. У разі одночасного застосування з тіаміном підвищується ризик розвитку алергічних реакцій, спричинених тіаміном. Пероральні контрацептиви знижують концентрацію вітаміну В12 в крові.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. Тривале застосування високих доз препарату не рекомендується пацієнтам, професійна діяльність яких пов'язана із ртуттю чи сполуками, які містять ртуть. Не рекомендується застосовувати вітамін В12 із препаратами, які підвищують згортання крові. У період лікування слід контролювати показники периферичної крові. Пацієнтам зі схильністю до тромбоутворення та хворим на стенокардію у процесі лікування потрібно бути обережними і контролювати згортання крові. У разі розвитку лейко- та еритроцитозу дозу метилкобаламіну необхідно зменшити або тимчасово припинити лікування.

Данні щодо застосування препарату у період вагітності або годування груддю, а також його впливу на швидкість психомоторних реакцій відсутні. Використання препарату протипоказано дітям віком до 18 років.

Метилкобаламін застосовують перорально. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. Тривалість курсу лікування залежить від характеру та перебігу захворювання і визначається індивідуально. За відсутності клінічного ефекту (після безперервного вживання протягом місяця) прийом препарату слід припинити.

Показанням до застосування метилкобаламіну є периферична нейропатія. На сьогодні метилкобаламін – це нейровітамін, який може бути рекомендований для лікування нейропатії (таблиця). Одним із препаратів метилкоболаміну, що представлений на фармацевтичному ринку України, є зареєстрований препарат під торговою назвою Нейрокобал («Кусум Хелтхкер ПВТ.ЛТД»).

За матеріалами інструкції для медичного застосування лікарського засобу Нейрокобал

Таблиця. Рекомендації щодо лікування діабетичної периферичної нейропатії

Параметри	Значення
Стійкий контроль рівня глюкози	Дає можливість уповільнити патологічні зміни на ранніх стадіях діабетичної нейропатії
Трициклічні антидепресанти (ТЦА)	Ефективна терапія, але пацієнти страждають від численних побічних ефектів та дозозалежності (амітриптилін, нортриптилін)
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)	Дані деяких контрольованих досліджень свідчать, що препарати даної групи не є ефективнішими, ніж плацебо
Протиепілептичні препарати (ПЕП)	Препарати першої лінії для лікування нейропатичного болю (габапентин і прегабалін)
Метилкобаламін	Здійснює нейропротекторну дію, регенерує мієлінову оболонку

Примітка. Адаптовано згідно з Charles E. Argoff, 2003; Ming Zhang, 2013.