

Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования)

Филатова Е.С.¹, Каратеев А.Е.¹, Шахраманова Е.Л.¹, Гукасян Д.А.¹, Шкиреева С.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Комплекс витаминов В₁, В₆ и В₁₂ (КВВ) широко используется при лечении острой и хронической боли в спине.

Цель исследования — оценить влияние комбинации нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) и КВВ на основные проявления дисфункции ноцицептивной системы при сочетании остеоартрита (ОА) и хронической неспецифической боли в спине (ХНБС).

Материал и методы. Исследуемую группу составили 99 пациентов (82% женщин, средний возраст — 63,6±17,2 года) с ОА различной локализации и ХНБС, испытывавших умеренную и сильную боль (≥4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10). Все больные получали этикоксиб 60 мг/сут (до 14 дней) и курс внутримышечных (в/м) инъекций КВВ (препарат для парентерального введения, содержащий растворы тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламина 1,0 мг и лидокаина 20 мг) по 2,0 мл №10. Результат лечения оценивался через 14 дней.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии у подавляющего большинства пациентов было отмечено существенное улучшение: медиана выраженности боли при движении (ЧРШ) снизилась с 6,3 [5,0; 8,0] до 3,7 [3,0; 5,0], $p=0,0001$; функциональной недостаточности — с 3,8 [2,0; 6,0] до 2,2 [1,0; 3,0], $p=0,001$; утомляемости — с 5,6 [4,0; 8,0] до 3,5 [0,0; 2,0], $p=0,0001$. Хорошую и отличную оценку результатов лечения дали 71,6% пациентов. Неблагоприятные реакции (НР) отмечены у 6 больных: у 2 — боль в области в/м инъекций, у 1 — артериальная гипертензия, у 3 — боль в эпигастрии. Серьезных НР не зафиксировано.

Заключение. Комбинированное применение НПВП и КВВ позволяет добиться существенного улучшения у пациентов с сочетанием ОА и ХНБС.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая неспецифическая боль в спине; комбинация витаминов группы В; эффективность, безопасность.

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова; es-filatova@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Шахраманова ЕЛ, Гукасян ДА, Шкиреева СЮ, Лиля АМ. Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования). Современная ревматология. 2024;18(2):56–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-56-61

Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial)

Filatova E.S.¹, Karateev A.E.¹, Shakhramanova E.L.¹, Ghukasyan D.A.¹, Shkireeva S.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The vitamin B₁, B₆ and B₁₂ complex (VBC) is frequently used to treat acute and chronic low back pain.

Objective: to investigate the effect of a combination of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and a VBC on the main manifestations of nociceptive system dysfunction in patients with combination of osteoarthritis (OA) and chronic non-specific low back pain (NSLBP).

Material and methods. The study group consisted of 99 patients (82% women, mean age 63.6±17.2 years) with OA of various localization and NSLBP who had moderate to severe pain (≥4 on a numerical rating scale, NRS 0–10). All patients received etoricoxib 60 mg/day (up to

14 days) and a course of intramuscular (IM) injections of VBC (a drug for parenteral administration containing solutions of thiamine 100 mg, pyridoxine 100 mg, cyanocobalamin 1.0 mg and lidocaine 20 mg) 2.0 ml №10. Treatment outcome was assessed after 14 days.

Results and discussion. During treatment, the vast majority of patients showed a significant improvement: the median severity of pain on movement (NRS) decreased from 6.3 [5.0; 8.0] to 3.7 [3.0; 5.0], $p=0.0001$; functional impairment — from 3.8 [2.0; 6.0] to 2.2 [1.0; 3.0], $p=0.001$; fatigue — from 5.6 [4.0; 8.0] to 3.5 [0.0; 2.0], $p=0.0001$. 71.6% of patients rated the treatment results as good or excellent. Six patients had adverse reactions: 2 — local pain at the site of the intramuscular injections, 1 — arterial hypertension, 3 — epigastric pain. No serious adverse events were recorded.

Conclusion. The combined use of NSAIDs and VBC can provide significant improvement in patients with a combination of OA and NSLBP.

Keywords: osteoarthritis; chronic non-specific back pain; combination of B vitamins; efficacy, safety.

Contact: Ekaterina Sergeevna Filatova; es-filatova@mail.ru

For reference: Filatova ES, Karateev AE, Shakhramanova EL, Ghukasyan DA, Shkireeva SYu, Lila AM. Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024; 18(2):56–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-56-61

Эффективный контроль боли — необходимый элемент ведения пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), а анальгетические средства, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), — первая линия фармакотерапии таких распространенных РЗ, как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС) [1–3]. Однако монотерапия НПВП далеко не всегда позволяет добиться хорошего клинического ответа: по данным серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на фоне такого лечения уменьшение боли на $\geq 50\%$ отмечается примерно у 40–50% пациентов [4, 5].

Для повышения эффективности терапии НПВП сочетают с другими препаратами, обладающими собственным обезболивающим потенциалом (парацетамол, слабые опиоиды, локальные формы местных анестетиков), а также с лекарственными средствами, способными потенцировать действие анальгетиков. К последним относится комбинация витаминов группы В (КВВ) — пиридоксина, тиамина и цианокобаламина [6–8].

КВВ используется при лечении заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся органическими и функциональными изменениями нервной системы. КВВ обеспечивает нейропротективный эффект, способствуя восстановлению трофики нервной ткани, снижению избыточной возбудимости нейронов, улучшению нейромышечной передачи и др. [6–8]. Помимо неврологических заболеваний (диабетическая и алкогольная полиневропатия, нейродегенеративные процессы, судорожные состояния и др.), КВВ широко применяется для лечения хронической боли. По данным серии исследований, комбинация КВВ и НПВП повышает эффективность терапии при неспецифической боли в спине (НБС) и боли, связанной с мышечно-тоническими синдромами [9–11]. Анальгетический потенциал КВВ при скелетно-мышечной боли, по-видимому, связан с нейротропным действием этого средства, снижающим проявления дисфункции ноцицептивной системы — периферической и центральной сенситизации (ЦС), лежащей в основе хронизации боли [6, 12, 13]. Следует отметить, что признаки ЦС отмечаются у 20–40% пациентов с ОА и ХНБС [14, 15].

Также имеются данные, что комбинация КВВ и НПВП способна повышать эффективность обезболивающей терапии при острых травмах [16, 17].

КВВ может рассматриваться как важное дополнительное (комплементарное) средство при проведении комплексной анальгетической терапии в случаях, когда в клинической картине присутствуют признаки избыточного

мышечно-тонического напряжения и дисфункции ноцицептивной системы. В частности, применение КВВ может быть целесообразным при лечении хронической боли у пациентов с ОА и ХНБС.

До настоящего времени не проводилось исследований, в которых оценивалось бы влияние КВВ на клиническую симптоматику ОА и ХНБС с учетом динамики проявлений дисфункции ноцицептивной системы — ЦС и симптомов невропатической боли. Вместе с тем изучение этого вопроса представляет большой интерес с точки зрения как теории хронической боли, так и клинической практики.

Цель исследования — оценить влияние комплексной терапии НПВП и КВВ на выраженность боли, нарушение функции, утомляемость и признаки дисфункции ноцицептивной системы у пациентов с сочетанием ОА и ХНБС.

Материал и методы. Проведено пилотное наблюдательное исследование КОМАНДА (Комплементарное Обезболивание: Мильгамма при остеоАртрите и Неспецифической ДорсАлгии), в котором изучалась динамика основных симптомов у пациентов с сочетанием ОА и ХНБС на фоне лечения комбинацией НПВП и КВВ.

Исследуемую группу составили 99 пациентов, соответствовавших *критериям включения*: возраст 35 лет и старше; диагноз ОА коленного сустава (КС), ОА тазобедренного сустава (ТБС), генерализованного ОА (ГОА) и ХНБС («остеохондроз»), установленный в соответствии с критериями, одобренными Ассоциацией ревматологов России и Российским межрегиональным обществом по изучению боли; умеренная/выраженная боль (≥ 4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10); наличие признаков мышечно-тонических нарушений (болезненный гипертонус мышц, со слов пациента, и/или по данным физикального исследования); наличие показаний для назначения НПВП и КВВ, с точки зрения лечащего врача; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: противопоказания для назначения НПВП и КВВ в соответствии с инструкциями фирм-производителей; тяжелые функциональные нарушения или коморбидная патология, препятствующие визитам пациентов к врачу; системные заболевания, характеризующиеся хронической болью; показания для локальной инъекционной терапии с использованием глюкокортикоидов.

В исследуемой группе преобладали женщины старшего возраста, примерно у половины из них диагностирован ГОА, у остальных отмечалась сопоставимая частота ОА КС и ОА ТБС; большинство пациентов имели коморбидную

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=99)
Table 1. General characteristics of patients (n=99)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	82 (82,8)
Возраст, годы, M±σ	63,6±17,2
ИМТ, кг/м ² , M±σ	26,5±7,1
Диагноз, n (%):	
ОА КС	20 (20,2)
ОА ТБС	16 (16,2)
ОА КС + ОА ТБС	16 (16,2)
ГОА	47 (47,4)
ХНБС	99 (100,0)
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [2,0; 15,0]
Рентгенологическая стадия ОА КС и ОА ТБС, n (%):	
I	17 (17,2)
II	59 (59,6)
III	22 (22,2)
IV	1 (1,0)
Коморбидность, n (%):	
язвенный анамнез	9 (9,1)
диспепсия	11 (11,1)
ГЭРБ	10 (10,1)
АГ	51 (51,5)
ХБП	4 (4,0)
СД	16 (16,2)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет.

Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные параметры приведены как средние значения с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), в случае отсутствия нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их процентным отношением (относительные частоты). Были применены следующие методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий Т Вилкоксона. Для оценки влияния различных факторов на результат терапии рассчитывали отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Настоящая работа выполнялась с соблюдением этических норм, зафиксированных в Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №14 от 15.06.2023).

Результаты. Полный курс терапии КВВ (10 в/м инъекций) завершили 97 пациентов. У 2 больных курс КВВ был прерван после 5 и 7 в/м введений препарата вследствие появления боли в области инъекции. Медиана длительности лечения эторикоксибом до момента купирования боли составила 10,2 [10,0; 14,0] дня.

К моменту окончания курса терапии была зафиксирована статистически значимая положительная динамика основных клинических проявлений ОА и ХНБС. Так, боль при движении уменьшилась в среднем на 41,2%, боль в покое – на 58,6%, боль ночью – на 62,5%, функциональная недостаточность – на 42,1%, усталость (утомляемость) – на 37,5% (табл. 2).

Также была отмечена статистически значимая динамика индекса FIRST: его медиана уменьшилась с 2,1 [1,0; 3,0] до 1,2 [0,0; 2,0], $p=0,0001$. Число пациентов с показателем FIRST ≥ 5 (высоковероятная фибромиалгия) до лечения составляло 7 (7,0%), после лечения – 5 (5,0%), $p=0,504$.

Счет по опроснику CSI снизился, его медиана уменьшилась с 38,3 [29,0; 50,0] до 34,1 [20,0; 48,0], $p=0,08$, однако эта динамика не была статистически значимой. Динамика числа пациентов с CSI ≥ 40 (высоковероятная ЦС) также была незначимой: до лечения их было 22 (22,2%), после лечения – 17 (17,2%), $p=0,231$.

Подавляющее большинство пациентов (71,6%) оценили результат терапии НПВП и КВВ как хороший или отличный (см. рисунок).

НР возникли у 6 пациентов: у 3 – боль в эпигастрии, у 2 – боль в области в/м инъекций (см. выше) и у 1 – дестабилизация АГ. Данные НР были умеренно выражены, не

патологию, наиболее часто артериальную гипертензию – АГ (табл. 1).

Всем пациентам была назначена комбинация НПВП (эторикоксиб 60 мг/сут в течение 14 дней) и КВВ (препарат Мильгамма®, содержащий растворы тиамин гидрохлорида 100 мг, пиридоксин гидрохлорида 100 мг, цианокобаламина 1,0 мг и лидокаина гидрохлорида 20 мг, по 2 мл для внутримышечного – в/м – введения 1 раз в день №10).

Результаты лечения оценивали через 14 дней по следующим показателям:

- интенсивность боли при движении, в покое и ночью по ЧРШ, где 0 – нет боли, 10 – невыносимая боль;
- выраженность функциональных нарушений по ЧРШ, где 0 – нет нарушений, 10 – невозможность совершать какие-либо движения в пораженной области;
- усталость (утомляемость) по ЧРШ, где 0 – отсутствие усталости (утомляемости), 10 – невозможность выполнять какую-либо работу из-за усталости (утомляемости);
- признаки ЦС (по опроснику Central Sensitization Inventory, CSI);
- признаки фибромиалгии (по опроснику Fibromyalgia Rapid Screening Tool, FIRST);
- оценка результата лечения пациентом (по шкале Ликерта от 1 до 5, где 1 – очень плохой, а 5 – превосходный результат);
- частота неблагоприятных реакций (НР).

Все демографические и клинические параметры, зафиксированные в настоящей работе, были внесены в индивидуальную исследовательскую карту. Формирование электронной базы данных проводилось при помощи программы Microsoft Excel.

Статистический анализ исследуемого материала выполнялся на персональном компьютере с помощью приложения

потребовали госпитализации или отмены терапии и были купированы с помощью прерывания курса КВВ, назначения ингибиторов протонной помпы и коррекции антигипертензивной терапии.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают эффективность комплексной терапии НПВП и КВВ у пациентов с ОА и ХНБС. Статистически значимое улучшение было отмечено по таким параметрам, как боль при движении, в покое и ночью, нарушение функции и усталость (утомляемость). При этом подавляющее большинство пациентов хорошо переносили терапию (несмотря на неблагоприятный коморбидный фон) и высоко оценили ее результаты.

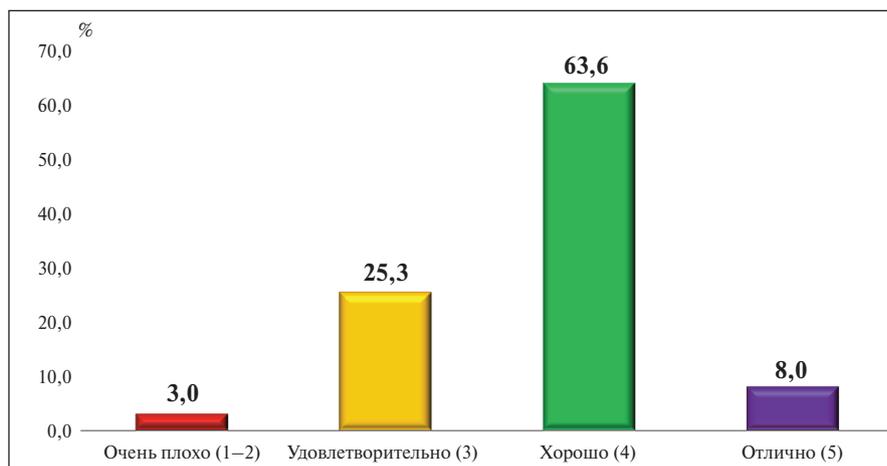
Важным итогом настоящего исследования стало подтверждение влияния комбинированной терапии НПВП и КВВ на признаки дисфункции ноцицептивной системы (ЦС), которая в настоящее время считается одним из основных звеньев патогенеза хронической боли. Как было указано выше, признаки ЦС очень часто выявляются и при ОА, и при ХНБС. По данным метаанализа 39 исследований, проведенного L. Zolio и соавт. [14], значение CSI ≥ 40 (высоковероятная ЦС) зафиксировано у 36% больных ОА КС и 29% больных ОА ТБС. В метаанализе 16 исследований, проведенном I. Schuttert и соавт. [15], CSI ≥ 40 имелся у 43,2% пациентов с ХНБС. Хотя в нашем исследовании не зафиксировано значимого уменьшения CSI, соответствующая тенденция прослеживалась достаточно отчетливо. При этом было зафиксировано значимое снижение счета по опроснику FIRST, отражающему признаки фибромиалгии – заболевания, представляющего собой яркое клиническое проявление феномена ЦС.

Конечно, открытый наблюдательный характер исследования КОМАНДА в определенной мере снижает значимость полученных выводов. В клинических работах, выполненных по такому плану, ответ на терапию почти всегда более благоприятен, чем в хорошо организованных двойных слепых РКИ [18, 19]. Это связано с тем, что врач, назначающий терапию в ходе наблюдательного исследования, обычно уверен в эффективности и относительной безопасности используемых препаратов. Данную информацию он доносит до пациента, тем самым формируя у него позитивные ожидания и существенный эффект плацебо.

В то же время открытые наблюдательные исследования дают ценный материал для понимания возможностей того или иного препарата в реальной клинической практике. Такие работы остаются важным инструментом для анализа достоинств и недостатков фармакологических средств. Они широко востребованы практикующими врачами и научными работниками [20, 21]. Кроме того, пилотные исследовательские проекты создают серьезный базис для проведения в даль-

Таблица 2. Динамика основных клинических показателей в процессе лечения (ЧРШ 0–10, Ме [25-й; 75-й перцентили])
Table 2. Dynamics of the most important clinical indicators during treatment (NRS 0–10, Ме [25th; 75th percentile])

Показатель	Исходно	Через 14 дней	p
Боль при движении	6,3 [5,0; 8,0]	3,7 [3,0; 5,0]	0,0001
Боль в покое	2,9 [2,0; 4,0]	1,2 [0,0; 2,0]	0,0001
Боль ночью	3,2 [0; 5,0]	1,2 [0,0; 2,0]	0,0001
Функциональные нарушения	3,8 [2,0; 6,0]	2,2 [1,0; 3,0]	0,001
Утомляемость	5,6 [4,0; 8,0]	3,5 [0,0; 2,0]	0,0001



Оценка пациентами результата лечения по шкале Ликерта (от 1 до 5), %
Patients' assessment of the treatment outcome on a Likert scale (from 1 to 5), %

нейшем более «правильных» с точки зрения доказательной медицины клинических испытаний.

Следует отметить, что пациенты с сочетанием ОА и ХНБС, составившие исследуемую группу в настоящей работе, встречаются в реальной практике очень часто. Так, по данным исследования Osteoarthritis Initiative (OAI), у больных ОА КС частота ХНБС достигала 57,4% [22]. При этом пациенты с сочетанием ОА и ХНБС представляют собой весьма сложный для ведения контингент. Это, в частности, показывает недавняя работа G. Coates и соавт. [23], в которой рассматриваются клинические особенности групп пациентов с сочетанием ОА и ХНБС (n=7803) и только с ХНБС (n=13 554). Среднее число курсов терапии у этих больных за 36 мес наблюдения составило 14,8 и 13 соответственно, при этом им назначали НПВП в 30,4–30,6% случаев, слабые опиоиды в 10,4–11,4%, сильные опиоиды в 27,7–32,1%, антидепрессанты в 12,9–30,6% и антиконвульсанты в 8,2–24,1%.

Полученные в исследовании КОМАНДА результаты подтверждают данные серии работ, демонстрирующих хороший лечебный потенциал КВВ. Так, С.А. Calderon-Ospina и соавт. [24] представили метаанализ 5 РКИ (n=1046), в которых сравнивалось действие НПВП (диклофенак) и комбинации НПВП с КВВ у пациентов с НБС. При этом вероятность хорошего ответа на лечение оказалась существенно выше при использовании комбинированной тактики лечения: ОШ – 1,87 (95% ДИ 1,28–2,72; p<0,001). Примером успешного

применения КВВ при НБС является РКИ DOLOR, в котором 372 пациента в течение 5 дней получали диклофенак 150 мг/сут в комбинации с КВВ или только диклофенак в аналогичной дозе. К 3-му дню терапии число пациентов с полным купированием боли составило 46,5 и 29,0% соответственно ($p < 0,001$) [25].

Успешный опыт применения КВВ был представлен российскими исследователями в многоцентровом проекте МИНЕРВА (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах) [10]. Среди 619 пациентов с НБС, получавших этот препарат, 70% отметили хороший или отличный результат терапии, что полностью согласуется с нашими данными.

Ряд публикаций посвящен эффективности КВВ у больных ОА. Так, М.С. Magasa-Villa и соавт. [26] в двойном слепом

РКИ показали статистически более значимое снижение интенсивности боли у 48 пациентов, получавших комбинацию НПВП и КВВ, по сравнению с пациентами, использовавшими монотерапию НПВП. Аналогично М. Dehghan [27] при лечении 108 больных ОА КС в течение 21 дня наблюдал значимо более выраженное уменьшение боли при использовании комбинации НПВП и КВВ, чем при применении монотерапии НПВП или комбинации НПВП и витамина Е.

Заключение. Полученные нами результаты и данные литературы подтверждают целесообразность применения КВВ как комплементарного подхода (в дополнение к стандартным методам) в комплексной анальгетической терапии ОА и ХНБС. Но, несомненно, требуются дальнейшие исследования для более точного подтверждения терапевтического потенциала КВВ при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(3):247-265 (In Russ.)].
- Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
- Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):429-434. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.002. Epub 2017 Sep 6.
- Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
- Moore AR, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses-do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec; 151(3):592-597. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
- Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023 Mar;26(3):235-253. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242.
- Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Oct;46(5):1199-1212. doi: 10.1111/jcpt.13375. Epub 2021 Feb 9.
- Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylethylthiamine. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5418. doi: 10.3390/ijms22115418.
- Calderyn-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Jan; 26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6.
- Баринов АН, Махинов КА, Комарова ОА. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах). Русский медицинский журнал. 2016;(24):1650-1656. [Barinov AN, Makhinov KA, Komarova OA. Preliminary results of the open multicenter all-Russian observation "MINERVA" (MILGAMMA in diseases of the nervous system and Algic syndromes). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(24):1650-1656. (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):98-102. [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(6):98-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102.
- Yu CZ, Liu YP, Liu S, et al. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain*. 2014 Jan;18(1):76-85. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00390.x. Epub 2013 Sep 5.
- Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, et al. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve con-
- striction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 5;762:326-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.063. Epub 2015 Jun 3.
- Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
- Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitisation in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 17; 10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
- Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
- Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Proc West Pharmacol Soc*. 2008;51:70-2.
- Kim S. Overview of Clinical study design. *Clin Exp Emerg Med*. 2023 Jun 2. doi: 10.15441/ceem.23.036.
- You S. Perspective and future of evidence-based medicine. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Dec 19;1(4):161-164. doi: 10.1136/svn-2016-000032.
- Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, et al. Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Oct;25(10):737-743. doi: 10.1111/nep.13742. Epub 2020 Jul 2.
- Mahendraratnam N, Mercon K, Gill M, et al. Understanding Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions on Medical Product Effectiveness. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):

150-154. doi: 10.1002/cpt.2272.

Epub 2021 Jul 2.

22. Suri P, Morgenroth DC, Kwok CK, et al. Low back pain and other musculoskeletal pain comorbidities in individuals with symptomatic osteoarthritis of the knee: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1715-23. doi: 10.1002/acr.20324.

23. Coates G, Clewes P, Lohan C, et al. Chronic Low Back Pain with and without Concomitant Osteoarthritis: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study of Patients in England.

Int J Clin Pract. 2023 Nov 9;2023:5105810.

doi: 10.1155/2023/5105810.

24. Calderon-Ospina CA, 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):766-781. doi: 10.1093/pm/pnz216.

25. 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.

26. Magaca-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun;63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963.

27. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and e vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arch*. 2015 Apr;69(2):103-6. doi: 10.5455/medarh.2015.69.103-106.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.02.2024/19.03.2024/21.03.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Шахраманова Е.Л. <https://orcid.org/0009-0001-9670-084C>

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-6126-4829>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>