

Raz jeszcze o leczeniu bólu receptorowego – czy warto łączyć diklofenak z witaminami grupy B?

Once again on the treatment of nociceptive pain – is it worth to combine diclofenac with B vitamins?

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska
Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. prof. nadzw. Monika Białecka, Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel.: +48 91 466 15 89, faks: +48 91 466 16 00, e-mail: monika-bialecka@post.pl

Streszczenie

Bóle kręgosłupa są częstą dolegliwością o złożonej patofizjologii. Wytyczne dotyczące leczenia oscylują między postępowaniem fizjoterapeutycznym, farmakoterapią a leczeniem operacyjnym. Wydaje się, że każdy pacjent wymaga indywidualnego podejścia, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych w starszym wieku – ze względu na wielochorobowość i politerapię. Artykuł przedstawia korzyści i ograniczenia terapii diklofenakiem i witaminami grupy B w leczeniu bólu, głównie o charakterze kostno-stawowym. Diklofenak należy do grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Cechuje się wysoką skutecznością terapeutyczną w zakresie bólu receptorowego, ale wywołuje także istotne działania niepożądane, w tym nadciśnienie tętnicze. Działanie przeciwbólowe witamin grupy B nie jest do końca wyjaśnione; wydaje się, że mogą one wpływać na zwiększenie ośrodkowej sekrecji serotoniny, regulować przewodnictwo dośrodkowe w zakresie rdzenia kręgowego lub – jak wskazują niektórzy, bardziej optymistyczni autorzy – wzmacniać uwalnianie endogennych opioidów. W artykule zawarte są informacje na temat łączenia obu leków w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bólu receptorowego.

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwbólowe, witaminy z grupy B, farmakoterapia bólu

Abstract

Spine pain is a frequent ailment with a complex pathophysiology. The guidelines for treatment oscillate between physiotherapeutic procedure, pharmacotherapy and surgical treatment. It seems that every patient requires an individual approach which is especially important in case of elderly patients – due to multiple morbidities and polytherapy. The article presents the benefits and the limitations of the therapy applying diclofenac and B vitamins in the treatment of pain, mainly osteo-articular pain. Diclofenac belongs to the group of non-steroidal analgesic and anti-inflammatory drugs. It demonstrates high therapeutic efficacy in the scope of nociceptive pain, however, it also causes significant adverse effects including arterial hypertension. The analgesic effect of group B vitamins has not been fully explained; it seems that they may affect the increase of the secretion of serotonin in the central nervous system, regulate afferent conduction in the scope of the spinal cord or – as indicated by some, more optimistic, authors – enhance the release of endogenous opioids. The article includes information referring to combining both drugs in the context of the efficacy and safety of treating nociceptive pain.

Keywords: non-steroidal analgesics, B vitamins, pharmacotherapy of pain

W ostatnich latach na rynku farmaceutycznym można zauważyć bardzo duży postęp w zakresie wprowadzania nowych leków biologicznych, leków przeciwpadaczkowych, jak również chemioterapeutyków. Chociaż ból należy do najczęstszych dolegliwości człowieka, możliwości jego terapii nadal oscylują między niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi (NLPZ), opioidami, nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, lekami stosowanymi w bólu neuropatycznym.

Bóle kostno-stawowe są główną przyczyną wizyt w poradniach specjalistycznych. Skuteczne, a zarazem bezpieczne leczenie bólu receptorowego i neuropatycznego towarzyszącego chorobom układu ruchu podlega wielu modyfikacjom i obostrzeniom, szczególnie w przypadku pacjentów powyżej 65. roku życia (American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, 2009; Gujjarlamudi, 2016). Obecnie terapia bólów krzyża opiera się na dwóch podstawowych rekomendacjach: brytyjskich zaleceniach National Institute for Health and Care Excellence (NICE) oraz zaleceniach American College of Physicians (ACP) (Chou *et al.*, 2017; National Institute for Health and Care Excellence, 2016; Qaseem *et al.*, 2017). Ból krzyża o charakterze ostrym powinien być leczony niefarmakologicznie, a następnie farmakologicznie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W zakresie metod niefarmakologicznych wymienia się edukację pacjenta, miejscowe leczenie ciepłem (*heat wrap*), masaż czy akupunkturę. Jeśli chodzi o NLPZ, zaleca się dobór preparatu z uwzględnieniem chorób współistniejących i profilu działań niepożądanych. W leczeniu ostrego bólu krzyża można też zastosować miorelaksanty. Słabe opioidy (tramadol) z paracetamolem lub bez paracetamolu włącza się wtedy, gdy NLPZ są przeciwwskazane, źle tolerowane lub nieskuteczne. Silne opioidy nie powinny być stosowane rutynowo, podobnie jak glikokortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe i przeciwdepresyjne. W bólu przewlekłym lekami pierwszego wyboru pozostają NLPZ, słaby opioid (lek drugiego wyboru) i duloksetyna.

Leczenie bólu w chorobach reumatycznych wydaje się jeszcze trudniejsze, zważywszy na zawsze współistniejący element zapalenia i przewlekłość dolegliwości bólowych. Także w tym przypadku należy kierować się rekomendacjami oraz indywidualizować terapię w zależności od potrzeb pacjenta. Ponieważ leczenie opioidami niesie ze sobą ryzyko uzależnienia, stosowanie tej grupy leków w bólu przewlekłym nienowotworowym jest obecnie szeroko dyskutowane. Tak więc również w chorobach reumatycznych NLPZ należą do najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych (Enthoven *et al.*, 2016).

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE I PRZECIWBÓLOWE

Leki z tej grupy charakteryzują się zróżnicowaną budową chemiczną, ale zbliżonym mechanizmem działania, polegającym na hamowaniu syntezy prostaglandyn, które

powstają w tkankach uszkodzonych i zmienionych przez proces zapalny. Ponieważ wpływ NLPZ na różne izoformy cyklooksygenazy (COX) jest różny, obecnie leki te dzieli się na preparaty o małej wybiórczości w stosunku do COX-1 i COX-2 (diklofenak, ibuprofen czy naproksen), leki o preferencyjnym działaniu hamującym COX-2 (meloksykam i nimesulid) oraz leki wybiórczo hamujące COX-2 (celekoksyb, etorykoksyb). Aspiryna w niskich dawkach wykazuje wybiórcze powinowactwo do COX-1, co jest wykorzystywane w terapii przeciwagregacyjnej. NLPZ cechują się dużą skutecznością w terapii bólu receptorowego, jednak z roku na rok pojawiają się nowe obostrzenia dotyczące ich stosowania, szczególnie w grupie osób starszych i pacjentów z wielochorobowością (Mutschler *et al.*, 2007).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą wywoływać powikłania ze strony układu krążenia (ostry incydent wieńcowy, powikłania zakrzepowe) – za sprawą natychmiastowego efektu prostacyklinowego (przewaga procesu agregacji) oraz efektu nerkowego (wzrost ciśnienia tętniczego krwi) (Bally *et al.*, 2017). Opublikowana w 2017 roku metaanaliza wykazała, że wszystkie poddane ocenie leki z grupy NLPZ (naproksen, diklofenak, ibuprofen, celekoksyb) zwiększały ryzyko zawału mięśnia sercowego. Incydenty wieńcowe pojawiały się już w pierwszym tygodniu leczenia, zauważalna była korelacja ich wystąpienia z wyższymi dobowymi dawkami leków (celekoksyb >200 mg, diklofenak >100 mg, ibuprofen >1200 mg, naproksen >750 mg). Dłuższy czas terapii nie przekładał się na wzrost ryzyka powikłań (Bally *et al.*, 2017).

Równie ważną kwestią jest ochrona pacjentów przed skutkami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego i nerek. Choroba wrzodowa żołądka i krwawienia z perforacją występują u 1% chorych leczonych NLPZ przez 3–6 miesięcy oraz u 2–4% pacjentów, którzy leki te otrzymują dłużej niż rok. Czynniki ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego są nie tylko choroba wrzodowa w wywiadzie, lecz także zaawansowany wiek i cukrzyca. Warto również pamiętać, że zarówno selektywność w zakresie COX-2, jak i włączenie inhibitorów pompy protonowej (IPP) lub mizoprostolu redukują ryzyko wystąpienia wymienionych powikłań, ale go nie eliminują, zwłaszcza u osób starszych.

Diklofenak, lek z grupy NLPZ należący do pochodnych kwasu aminofenylooctowego, charakteryzuje się silnym działaniem przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykazuje niewybiórcze powinowactwo do COX-1 i COX-2. W chorobach układu kostno-stawowego i reumatoidalnym zapaleniu stawów jest to jeden z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych, co wynika z jego skuteczności pod względem redukcji nasilenia dolegliwości bólowych i poprawy sprawności ruchowej. Diklofenak stosuje się również w terapii bólu ostrego, pourazowego lub pooperacyjnego (Enthoven *et al.*, 2016). Wchłanianie leku podanego drogą doustną zachodzi w zakresie jelita cienkiego; występuje efekt pierwszego

przejścia, przede wszystkim w przypadku preparatów o przedłużonym okresie uwalniania. W zależności od postaci leku i drogi podania maksymalne stężenie w osoczu diklofenak osiąga po 20–60 minutach od przyjęcia przez pacjenta tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub po 2–4 godzinach w przypadku czopków albo tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Lek bardzo dobrze penetruje do płynu stawowego, w którym $t_{1/2}$ jest dłuższy w porównaniu z osoczem i wynosi 3–6 godzin. Diklofenak silnie wiąże się z białkami osocza. Wydalany jest prawie całkowicie, w 60% z moczem i 33% z kałem, przede wszystkim w postaci glukuronianów (Mutschler *et al.*, 2007).

Leczenie diklofenakiem, podobnie jak innymi NLPZ, wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które można częściowo ograniczyć poprzez stosowanie minimalnej dawki skutecznej przez najkrótszy czas. Multimodalna terapia bólu zakłada możliwość łączenia leków z różnych grup o różnych mechanizmach działania w celu zwiększenia skuteczności leczenia przeciwbólowego i redukcji działań niepożądanych. Zasada ta dotyczy głównie łączenia nieopiodowych leków przeciwbólowych z lekami opioidowymi, lekami działającymi miejscowo czy też różnymi formami fizjoterapii. Jedną z metod badanych w ostatnich latach jest łączenie diklofenaku z witaminami grupy B.

WITAMINY GRUPY B

Spośród wszystkich witamin, tych rozpuszczalnych w tłuszczach i tych rozpuszczalnych w wodzie, zdecydowanie najczęściej uwagi każdy neurolog poświęca witaminom z grupy B, zwłaszcza B₁ (tiamina), B₆ (pirydoksyna) i B₁₂ (kobalamina).

Witamina B₁ (tiamina) niezmiennie kojarzona jest z chorobą beri-beri. Pomimo jednoznacznych skojarzeń z Dalekim Wschodem i spożyciem łuskanego ryżu niedobór witaminy B₁ występuje również u mieszkańców krajów bliższych naszemu regionowi. Dowodem na duże znaczenie tiaminy w procesach przebiegających w organizmie jest to, że pirofosforan tiaminy pełni istotną funkcję kofaktora w ponad 20 różnych szlakach metabolicznych: w syntezie ATP, metabolizmie aminokwasów oraz innych związków organicznych (Arts *et al.*, 2017).

W obrazie klinicznym niedoboru witaminy B₁ dominują objawy ze strony nerwów obwodowych i serca. Do typowych objawów należą zaburzenia czucia powierzchniowego o typie skarpetek i rękawiczek, palpacyjna tkliwość pni nerwowych w zakresie kończyn górnych i dolnych, osłabienie siły mięśniowej dystalnych części kończyn górnych (prostawniki palców ręki i nadgarstka – opadanie nadgarstków) oraz kończyn dolnych (zginacze grzbietowe stopy – opadanie stóp), zaniki mięśniowe i osłabienie lub zniesienie (skokowe) odruchów głębokich. Poza wspomnianą chorobą beri-beri niedobór B₁ występuje również u osób w wieku podeszłym, alkoholików, pacjentów dializowanych czy też chorych z długotrwałą cukrzycą (Collie *et al.*, 2017; Ijaz *et al.*, 2018).

Znaczenie suplementacji witaminy B₁ w terapii bólu było oceniane w grupie osób z przewlekłym i wielomiejscowym bólem mięśniowo-kostnym, który trwał dłużej niż 4 miesiące i nie ustępował podczas klasycznego leczenia przeciwbólowego (Hedaya, 2017). Pacjenci przez 14 dni otrzymywali lek zawierający mieszankę pięciu preparatów pochodzenia roślinnego w połączeniu z witaminą B₁. Skuteczność terapii oceniano z wykorzystaniem subiektywnej skali wizualnej VAS (Visual Analogue Scale). Wykazano istotną redukcję punktacji VAS w trakcie obserwacji, a redukcji bólu towarzyszyła poprawa sprawności ruchowej. Nie odnotowano istotnych klinicznie działań niepożądanych. Mimo stosunkowo nielicznej grupy badanej autorzy są zdania, że mieszanka pięciu ziół w połączeniu z witaminą B₁ może być wykorzystywana w leczeniu przewlekłego bólu mięśniowo-stawowego.

Z klinicznego punktu widzenia niedobór tiaminy stanowi istotny problem w geriatric: szacuje się, że wśród pacjentów w wieku 76–90 lat stan hipowitaminozy B₁ może wystąpić nawet u ponad 40% osób. Ponadto niektóre leki, przykładowo furosemid (diuretyk pętłowy), mogą znacząco pogłębiać deficyt witaminy B₁ w przypadku zbyt małej podaży tej witaminy z pożywieniem. Co więcej, wartości tiaminy w surowicy i moczu nie odzwierciedlają stężeń tkankowych, a suplementacja prowadzi do szybkiej normalizacji stężeń w surowicy, którym nie towarzyszy uzupełnienie niedoborów tkankowych.

Witamina B₆ (pirydoksyna), podobnie jak B₁, pełni funkcję kofaktora w wielu reakcjach zaangażowanych w metabolizm aminokwasów, węglowodanów i lipidów (Jarosz, 2012; Wu i Lu, 2012). Bierze udział w procesie syntezy neurotransmiterów (np. serotoniny i dopaminy), powstawaniu hemoglobiny, reakcjach immunologicznych i metabolizmie homocysteiny (Hcy). Stany niedoborowe witaminy B₆ są bardzo rzadkie, towarzyszą głównie przewlekłym chorobom nerek, chorobom o podłożu autoimmunologicznym czy uzależnieniu od alkoholu. Warto wspomnieć, że niektóre leki (kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina) mogą obniżać stężenie witaminy B₆, a inne (NLPZ i doustne środki antykoncepcyjne) – zaburzać jej metabolizm (Chang *et al.*, 2013). Proces zapalny predysponuje do spadku stężenia witaminy B₆ w organizmie i nasilenia reakcji zapalnych, co zostało potwierdzone w modelu doświadczalnym. Wydaje się, że jednym z czynników leżących u podstaw tej reakcji są nieprawidłowe przemiany Hcy (Robinson *et al.*, 1998).

Zgodnie z wynikami części badań przewlekłe blokowanie aktywności COX przez leki z grupy NLPZ przyczynia się do zaburzeń metabolizmu witaminy B₆ (Chang *et al.*, 2013). Chang i wsp. wykazali, że długotrwała terapia (w badaniu oceniano leczenie powyżej 6 miesięcy) niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi prowadzi do redukcji stężenia witaminy B₆, co wynika raczej z zaburzeń procesu jej wchłaniania lub wykorzystania. Być może wiąże się to z supresją COX-1 w zakresie kłębuszków nerkowych i ograniczeniem filtracji nerkowej. Jest to zgodne

z obserwacją pacjentów z niewydolnością nerek, którzy częściej prezentowali niedobory witaminy B₆. Zależność między obniżonym stężeniem witaminy B₆ a przewlekłym stosowaniem NLPZ może mieć również istotne znaczenie kliniczne, szczególnie w odniesieniu do ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania NLPZ. Homocysteina jest aminokwasem, produktem demetylacji metioniny. Ulega przemianom metabolicznym do cysteiny lub przekształceniu z powrotem do metioniny poprzez remetylację. Przemiana Hcy do cysteiny wymaga obecności witaminy B₆ jako kofaktora, podczas gdy w procesie remetylacji niezbędne są witamina B₁₂ i kwas foliowy w charakterze koenzymów. Nieprawidłowa przemiana Hcy, będąca skutkiem niedoboru witamin z grupy B, prowadzi do gromadzenia się Hcy we krwi, co z kolei predysponuje do nasilenia procesów miażdżycowych (Dardiotis *et al.*, 2017; Martí-Carvajal *et al.*, 2017). Nie można jednoznacznie wykluczyć związku między niekorzystnym wpływem leków z grupy NLPZ na układ sercowo-naczyniowy a spadkiem stężenia witaminy B₆.

Witamina B₁₂ (kobalamina, cyjanokobalamina) to ogólna nazwa związków – korynoidów – o zbliżonej budowie chemicznej i funkcji fizjologicznej. Witamina ta uczestniczy w syntezie protoporfiryn i przekształcaniu kwasu foliowego w folinowy, a jej funkcja jest ściśle związana z kwasem foliowym w syntezie DNA. Podobnie jak wcześniej opisywane witaminy, witamina B₁₂ odgrywa rolę koenzymu w reakcji przekształcania Hcy do metioniny, kwasu glutaminowego do kwasu β-metyloasparaginowego oraz metylomalonowego do bursztynowego. Jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego (budowa otoczki mielinowej, tworzenie przekaźników nerwowych) (Dardiotis *et al.*, 2017; Martí-Carvajal *et al.*, 2017).

Wchłanianie witaminy B₁₂ zawartej w pokarmach zależy głównie od czynnika wewnętrznego Castle'a, produkowanego w żołądku. Powstały kompleks jest transportowany do miejsca wchłaniania, czyli do końcowej części jelita krętego (Mutschler *et al.*, 2007). Do głównych magazynów kobalaminy należy wątroba, zapasy tkankowe pozwalają na wieloletnie uzupełnianie braków witaminy w przypadku zaburzeń wchłaniania w zakresie przewodu pokarmowego (średnio 5 lat bez objawów klinicznych). Niedobór witaminy B₁₂ prowadzi do wzrostu stężenia Hcy, nieprawidłowego gromadzenia się kwasów tłuszczowych i zaburzeń reakcji remetylacji w zakresie mieliny. Dodatkowo obserwuje się nieprawidłową czynność szpiku kostnego w zakresie szlaku czerwono-krwinkowego (Mutschler *et al.*, 2007).

Niedobory witaminy B₁₂ zależą od wielu czynników – zwykle są to zaburzenia wchłaniania, zbyt mała ilość witaminy w spożywanych pokarmach, infekcja *Helicobacter pylori* oraz przewlekłe przyjmowanie IPP. Badania wskazują, że doustna droga podania może być efektywna w terapii niedoboru witaminy B₁₂ także w anemii złośliwej – jeśli witamina jest stosowana w dawce przynajmniej 1000 µg dziennie, gdyż wówczas zachodzi jej bierne wchłanianie.

Objawy neurologiczne niedoborów witaminy B₁₂ to głównie mielopatia i polineuropatia.

Dotychczas pojawiło się kilka doniesień na temat znaczenia niedoboru witaminy B₁₂ w etiopatogenezie bólu neuropatycznego ocznego (*neuropathic ocular pain*, NOP) i zespołu suchego oka (Ozen *et al.*, 2017). Ozen i wsp. porównywali w swoich badaniach skuteczność parenteralnie podawanej witaminy B₁₂ w połączeniu z leczeniem miejscowym (sztuczne łzy + cyklosporyna) u pacjentów z hipowitaminozą (144,24 ± 43,36 pg/ml) ze skutecznością leczenia wyłącznie miejscowego u osób z prawidłowymi wartościami kobalaminy. Kryterium włączenia były silne dolegliwości bólowe w przebiegu NOP. W grupie pierwszej dołączenie witaminy B₁₂ do leczenia miejscowego wpływało na redukcję nasilenia bólu, co może wskazywać na znaczenie jej niedoboru w patogenezie opisywanego schorzenia, zwłaszcza u pacjentów z silnym bólem.

Znaczenie witaminy B₁₂ było również oceniane w terapii polineuropatii cukrzycowej oraz bólów krzyża (Li, 1999; Waikakul i Waikakul, 2000; Zhang *et al.*, 2013). Waikakul i Waikakul (2000) wykazali, że zastosowanie metylokobalaminy, aktywnej postaci witaminy B₁₂, wydłużało dystans pokonywany przez chorych z chromaniem w przebiegu stenozы kanału kręgowego. Podobnie korzystny wpływ metylokobalaminy obserwowano u osób z dolegliwościami kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego otrzymujących lek parenteralnie w dawce 500 µg trzy razy w tygodniu przez 14 dni. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo chorzy poddani terapii metylokobalamina charakteryzowali się istotnie większą redukcją stopnia niepełności, ocenianego skalą Oswestry (Oswestry Disability Index, ODI), oraz redukcją natężenia bólu w skali VAS (Chiu *et al.*, 2011).

DIKLOFENAK W POŁĄCZENIU Z WITAMINAMI GRUPY B

Koncepcja łączenia leków z grupy NLPZ z witaminami grupy B nie jest nowa. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonej oceniano w grupie chorych z bólem krzyża czy bólem pooperacyjnym (Garza *et al.*, 2008; Kuhlwein *et al.*, 1990; Mibielli *et al.*, 2009; Pérez-Flores *et al.*, 2003).

Mibielli i wsp. (2009) prowadzili badania w grupie 372 losowo wybranych osób z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa objętych opieką ambulatoryjną. Kryterium włączenia był ostry, nieurazowy ból kręgosłupa lędźwiowego utrzymujący się nie dłużej niż 3 dni. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: otrzymujących diklofenak w tabletkach w dawce 50 mg dwa razy na dobę lub diklofenak w podobnej dawce w połączeniu z kompleksem witamin z grupy B (B₁ – 50 mg, B₆ – 50 mg, B₁₂ – 1 mg). Ocenie poddano skuteczność obu metod w pierwszych 3 dniach (skala VAS) i redukcję bólu między 5. a 7. dniem leczenia – z wyjątkiem chorych, którzy z uwagi na zmniejszenie nasilenia bólu zaprzestali terapii przed upływem 5 dni. Po 3 dniach leczenie zakończyło więcej osób

otrzymujących diklofenak w połączeniu z witaminami B niż przyjmujących wyłącznie diklofenak ($n = 87$; 46,5% vs $n = 55$; 29%) ($p = 0,0005$). Terapia skojarzona była skuteczniejsza pod względem redukcji natężenia bólu i poprawy ogólnej sprawności, nie odnotowano różnicy w zakresie działań niepożądanych.

W analizie *post hoc* powyższej pracy badano zależność między sprawnością chorych, ocenianą testem Schobera i testem palce-podłoga (test Thomayera), a stopniem natężenia bólu w skali VAS (Geller *et al.*, 2016). Wykazano, że terapia łączona diklofenakiem i witaminami z grupy B (B_1 , B_6 , B_{12}) ma dodatkowo korzystny wpływ na sprawność pacjentów badanych w próbie DOLOR. Chorzy zgłaszali większą redukcję bólu i osiągnęli lepsze wyniki w testach oceniających sprawność w 3. i 5. dniu leczenia w porównaniu z osobami leczonymi wyłącznie diklofenakiem.

W kolejnym badaniu Ponce-Monter i wsp. oceniali połączenie diklofenaku i witamin grupy B pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii ostrego bólu po złamaniu kości. Pacjenci zakwalifikowani do badania otrzymywali 75 mg diklofenaku lub diklofenak z witaminami grupy B (tiamina – 100 mg, pirydoksyna – 100 mg, cyjanokobalamina – 1 mg) dwa razy na dobę parenteralnie. Po 24 godzinach od rozpoczęcia terapii chorzy byli poddawani zabiegowi operacyjnemu z zastosowaniem standardowej procedury. W przypadku zgłoszenia silnych dolegliwości bólowych otrzymywali dodatkowo morfinę. Podstawowym parametrem oceny klinicznej był wskaźnik przeciętnego nasilenia bólu w okresie doby, oceniany w 11-stopniowej skali Likerta. Do badania włączono 122 pacjentów ($n = 62$ – diklofenak, $n = 62$ – terapia łączona). Stwierdzono, że diklofenak w połączeniu z kompleksem witamin grupy B warunkuje istotnie większą redukcją bólu w porównaniu z monoterapią w 8., 12., 24., 36. i 48. godzinie po zabiegu operacyjnym ($p < 0,05$). Profil działań niepożądanych w obu grupach był zbliżony, nie odnotowano działań niepożądanych istotnych klinicznie.

Równie optymistyczne wyniki otrzymali Magaña-Villa i wsp., którzy wykazali przewagę leczenia skojarzonego diklofenakiem i witaminami grupy B nad monoterapią w grupie osób z bólem receptorowym w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, przygotowywanych do zabiegu alloplastyki stawu biodrowego (Magaña-Villa *et al.*, 2013).

PODSUMOWANIE

W artykule przedstawiono przykłady zastosowania witamin grupy B i diklofenaku w leczeniu bólu, głównie o charakterze kostno-stawowym. Dobór leków przeciwbólowych powinien gwarantować choremu maksymalną redukcję natężenia bólu przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku bólów kręgosłupa przestrzeganie powyższej zasady może być trudne ze względu na złożoną patofizjologię (współwystępowanie bólu neuropatycznego i receptorowego) oraz przewlekły lub nawrotowy charakter dolegliwości. O ile niesteroidowe

leki przeciwbólowe charakteryzują się dużą skutecznością w leczeniu bólu receptorowego, o tyle trudno oczekiwać zadowalającej poprawy podczas stosowania NLPZ u osób z dominującym bólem neuropatycznym.

Działanie przeciwbólowe witamin grupy B nie zostało jeszcze do końca wyjaśnione. Mogą one wpływać na zwiększenie ośrodkowej sekrecji serotoniny, regulować przewodnictwo dośrodkowe w zakresie rdzenia kręgowego lub – jak wskazują niektórzy, bardziej optymistyczni autorzy – wzmacniać uwalnianie endogennych opioidów (Zhang *et al.*, 2013). Wydaje się zatem, iż połączenie leków z grupy NLPZ oraz witamin B_1 , B_6 i B_{12} może działać addycyjnie w przypadku współwystępowania obu rodzajów bólu. Dodatkowy korzystny aspekt terapii łączonej to możliwość eliminacji działania niepożądanego przewlekłej terapii NLPZ, jakim jest obniżenie stężenia witamin grupy B, głównie B_6 . Stany niedoborowe mogą być przyczyną ograniczonej skuteczności leków przeciwbólowych i powikłań terapii. Jest to szczególnie ważne w kontekście działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, których ryzyko zwiększa terapia NLPZ (np. na skutek hiperhomocysteinemii). Co ciekawe, wyniki badań doświadczalnych wskazują na protekcyjne działanie witamin grupy B, ograniczające potencjalną kardiotoksyczność diklofenaku (Abdulmajeed *et al.*, 2015).

Diklofenak z kompleksem witamin grupy B pozwala uzyskać lepszy efekt przeciwbólowy niż monoterapia – przy braku dodatkowych działań niepożądanych. Kwestia łączenia obu leków wymaga zapewne dalszych, wieloosrodkowych badań na liczniejszej i bardziej jednorodnej klinicznie grupie pacjentów. Niemniej jednak na podstawie już dostępnych wyników można przyjąć, że opisywana terapia może działać synergistycznie w zakresie redukcji bólu u osób ze schorzeniami układu ruchu.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Abdulmajeed NA, Alnahdi HS, Ayas NO *et al.*: Amelioration of cardiotoxic impacts of diclofenac sodium by vitamin B complex. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 671–681.
- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331–1346.
- Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP: Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2875–2890.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B *et al.*: Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.
- Chang HY, Tang FY, Chen DY *et al.*: Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1440–1449.

- Chiu CK, Low TH, Tey YS et al.: The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic non-specific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J* 2011; 52: 868–873.
- Chou R, Deyo R, Friedly J et al.: Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 480–492.
- Collie JTB, Greaves RF, Jones OAH et al.: Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1652–1668.
- Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M et al.: Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 190–197.
- Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD012087.
- Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos 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: 70–72.
- Geller M, Mibielli MA, Nunes CP et al.: Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J Drug Assess* 2016; 5: 1–3.
- Gujjarlamudi HB: Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health* 2016; 7: 105–107.
- Hedaya R: Five herbs plus thiamine reduce pain and improve functional mobility in patients with pain: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2017; 23: 14–19.
- Ijaz S, Thorley H, Porter K et al.: Interventions for preventing or treating malnutrition in homeless problem-drinkers: a systematic review. *Int J Equity Health* 2018; 17: 8.
- Jarosz M: Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012.
- 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; 68:107–115.
- Li G: [Effect of methylcobalamin on diabetic neuropathies. Beijing Methylcobalamin Clinical Trial Collaborative Group]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999; 38: 14–17.
- Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández 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; 63: 289–292.
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D et al.: Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD006612.
- 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; 25: 2589–2599.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al. (eds.): *Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera*. MedPharm Polska, Wrocław 2007.
- National Institute for Health and Care Excellence: Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG59], November 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
- Ozen S, Ozer MA, Akdemir MO: Vitamin B12 deficiency evaluation and treatment in severe dry eye disease with neuropathic ocular pain. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 1173–1177.
- Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G et al.: Combination of diclofenac plus B vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc* 2003; 46: 88–90.
- Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF et al.: Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 104782.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM et al.: Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514–530.
- Robinson K, Arheart K, Refsum H et al.: Low circulating folate and vitamin B₉ concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *European COMAC Group. Circulation* 1998; 97: 437–443.
- Waikukul W, Waikukul S: Methylcobalamin as an adjuvant medication in conservative treatment of lumbar spinal stenosis. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 825–831.
- Wu XY, Lu L: Vitamin B₆ deficiency, genome instability and cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5333–5338.
- Zhang M, Han W, Hu S et al.: Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast* 2013; 2013: 424651.