

# Роль вітамінів групи В при болю в спині й інших захворюваннях опорно-рухового апарату

**Захворювання опорно-рухового апарату є однією з найчастіших причин звернення до лікаря та провідним джерелом хронічного болю [1-4]. Прогнозують, що найближчими роками глобальний тягар цих хвороб іще зросте через постаріння населення [5]. Із 2005 по 2015 рік поширеність болю в попереку, ревматоїдного артриту й остеоартриту збільшилася на 17, 24 та 33% відповідно [6].**

Біль у спині, а точніше в поперековому відділі, за поширеністю займає друге місце серед захворювань опорно-рухового апарату, поступаючи лише остеоартриту [8]. Біль у попереку визначають як скелетно-м'язовий синдром, основним симптомом якого є наявність локалізованого болю в кінцевому сегменті хребта (нижній частині спини), в ділянці між нижньою частиною грудної клітки та крижовим відділом [8].

Біль у попереку добре відомий як одна з головних причин непрацездатності, а отже, й економічних втрат [9]. У первинній медичній допомозі це друга за частотою причина звернень до сімейного лікаря [10], і її поширеність оцінюється в понад 70% протягом життя [11, 12]. У країнах Європи приблизно у 80-85% пацієнтів біль у попереку є неспецифічним, без можливості визначити його причину [13, 14]. У двох третин пацієнтів, які відчувають гострі епізоди болю в попереку, захворювання зрештою прогресує до хронічного болю [15]. Інші дослідження показують, що частота рецидивів болю в попереку може коливатися від 24 до 80% випадків [16]. За даними дослідження, проведеного в Іспанії, хронічний біль у попереку вражає 14% чоловіків і 23% жінок, а біль у шиї – 10% чоловіків і 22% жінок [17]. Хронічний біль у попереку часто пов'язаний із супутніми захворюваннями, як-от депресія, панічні розлади, тривога, розлади сну тощо [18]. Водночас це найчастіша причина тимчасової непрацездатності пацієнтів віком до 45 років, а також одна з 5 найчастіших причин звернення до лікарів первинної ланки [17].

Біль у попереку можна класифікувати залежно від етіології як патологію хребта (наприклад, унаслідок перелому хребта, спондилоартрозу тощо), корінцевий синдром (приміром, через компресію нервового корінця внаслідок захворювання міжхребцевого диска) та найчастіше як неспецифічний біль у спині, за котрого неможливо визначити причину болю [19]. У більшості випадків біль у попереку може мати як нейропатичний, так і ноцицептивний компоненти, тому його класифікують як біль змішаного типу [9, 20]. З огляду на це сучасний підхід до лікування болю вказаної локалізації передбачає вплив на різні патогенетичні механізми, тому для досягнення адекватного результату доцільно поєднувати знеболювальні препарати з різними механізмами дії.

Британські настанови (NICE) для лікування гострого болю в попереку передбачають застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у мінімальних ефективних дозах і протягом найкоротшого можливого періоду з урахуванням профілю переносимості та безпеки,

але не включають використання слабких опіоїдів у гострих випадках (за винятком протипоказань, непереносимості або неефективності НПЗП) і не рекомендують парацетамол [11, 21]. Більшість настанов із лікування хронічного болю в попереку рекомендують мультимодальний підхід – поєднання фармакологічної терапії з нефармакологічними методами [21-25]. Проте ці рекомендації зазвичай не містять конкретних рекомендацій щодо лікування нейропатичного компонента цього типу болю, оскільки його роль у патофізіології болю в попереку донедавна була недостатня вивчена [26]. Щодо рекомендацій із лікування нейропатичного болю, то вони здебільшого зосереджені на інших захворюваннях, як-от постгерпетична невралгія, больова діабетична нейропатія [27-30], ішіас і радикулопатія [31].

Протягом останніх 30 років аналгетичну дію комплексу вітамінів групи В вивчали в пацієнтів із болем у попереку та при різних захворюваннях опорно-рухового апарату, запальних і неврогенних захворюваннях (наприклад, периферична нейропатія). Зокрема, тіамін або його сучасна жиророзчинна форма бенфотіамін (вітамін В<sub>1</sub>), піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>) і ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>) досліджували в лікуванні больових полінейропатій, ревматичних захворювань, болю в попереку, дегенеративних захворювань хребта тощо [32-42]. Ефекти комплексу вітамінів групи В у терапевтичних дозах також оцінювали в комбінації з НПЗП [43-45]. Різні публікації показують, що вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> у високих дозах діють синергічно, зменшують нейропатичні прояви, покращують руховий контроль, ефективні при ноцицептивному й нейропатичному болю [46-49]. З огляду на високу частоту та поширеність болю в попереку в загальній популяції, а особливо роль, яку може відігравати застосування ад'ювантної аналгетичної терапії в лікуванні захворювань опорно-рухового апарату, метою цього огляду є представлення наявних доказів щодо антиноцицептивних ефектів комплексу вітамінів групи В, зокрема його вплив на біль у попереку та пов'язані з ним захворювання опорно-рухового апарату як приклади болю змішаного типу.

## Вітаміни групи В у лікуванні болю

Деякі з вітамінів групи В не лише беруть участь у важливих фізіологічних функціях у всьому організмі, а й мають специфічні функції на рівні нейронів [50]. Ці так звані нейротропні вітаміни відіграють важливу роль як у центральній, так і в периферичній нервовій системі, зокрема в метаболічних процесах, мієлінізації

та регенерації нейронів [51]. У пацієнтів із хронічним дефіцитом цих вітамінів спостерігаються зміни в соматосенсорній системі, які можна об'єктивно виявити в різних нейрофізіологічних тестах [52, 53].

Роль вітамінів групи В у знеболенні вивчають протягом багатьох десятиліть. На сьогодні відомо, що біль або сенсорні розлади можна ефективно лікувати вітамінами групи В, якщо вони пов'язані з дефіцитом цих вітамінів, наприклад у разі дефіциту вітаміну В<sub>1</sub> [54, 55], за алкогольної полінейропатії, діабету чи мальабсорбції [54, 56], мієлопатії через дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> [57]. Водночас у дослідженні за участю пацієнтів із хронічним головним болем і лицевим болем було встановлено, що в 65% пацієнтів спостерігався субклінічний дефіцит одного або кількох вітамінів групи В, і симптоми покращувалися після призначення комплексу цих вітамінів [58].

Повідомлялося, що головний біль напруги в дітей супроводжується дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> [59]. Дефіцит вітамінів групи В також пов'язаний із деякими запальними станами, котрі супроводжуються болем, як-от ревматичні захворювання. У разі запального артриту спостерігається надмірний гідроліз піридоксаль-5-фосфату внаслідок підвищеної активності лужної фосфатази та зниження рівня альбуміну [60]. Метотрексат, що призначають за деяких автоімунних захворювань, може знижувати рівень фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові [61]. Прикметно, що ці автоімунні захворювання зазвичай пов'язані з болем змішаного типу (ноцицептивним і нейропатичним), а також функціональним болем (сьогодні відомий як ноципластичний біль, наприклад фіброміалгія). Ці дані свідчать, що дефіцит нейротропних вітамінів групи В, імовірно, посилює рівень болю та спричиняє його прогресування до хронічного.

Одним із чинників ризику, пов'язаних із захворюваннями нервової системи й опорно-рухового апарату, є вік. Абсорбція вітаміну В<sub>12</sub> у клубовій кишці потребує дії пептичних ферментів, які вивільняють цей вітамін із харчових білків у шлунку. Це розщеплення здійснюється переважно пепсином, який для його активації потребує шлункової кислоти. Отже, ахлоргідрія, пов'язана з похилим віком, тривалим застосуванням інгібіторів протонної помпи, Н<sub>2</sub>-блокаторів або іншими чинниками, може бути причиною дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> [62]. Іншими важливими причинами дефіциту цього вітаміну є синдроми мальабсорбції (пов'язані з перніціозною анемією) й атрофічний гастрит [63]. Широко використовувані препарати, як-от метформін, холестеріамін і парааміносаліцилова

кислота, можуть зумовити порушення всмоктування вітамінів через їхній вплив на рецептори мембрани ентероцитів або слизової оболонки клубової кишки [62, 64]. Проте, незважаючи на втрату здатності вивільняти ціанокобаламін із білків, організм зберігає здатність до абсорбції кристалічного вітаміну В<sub>12</sub>, який міститься у відповідних препаратах [62].

А втім, останні дані свідчать, що вітаміни групи В можуть полегшувати симптоми певних неврологічних і больових станів навіть без доведеного дефіциту вітамінів. У цьому контексті комбінацію вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> призначали пацієнтам із різними больовими синдромами, досягаючи хороших результатів у разі монотерапії, а також у комбінації з НПЗП (приміром, диклофенаком) у пацієнтів із болем у спині [65-68], як профілактичний допоміжний засіб за головного болю [69, 70] або болю внаслідок дегенеративних змін хребта [44, 45, 71]. Комплекс вітамінів групи В і монотерапію бенфотіаміном також застосовували при больових станах, спричинених невралгією або полінейропатією [32, 35, 37, 39, 41, 42, 47, 54, 72-74], як допоміжний засіб у комбінації з габапентином або прегабаліном [37, 75, 76].

Зокрема, в доклінічному дослідженні Liu та співавт. (2016) на моделі нейропатичного болю було продемонстровано, що й тіамін, і прегабалін мають антиноцицептивні ефекти, але їх поєднане застосування ефективніше полегшує біль порівняно з окремим введенням [76]. У рандомізованому багаточастковому клінічному дослідженні Mimenza й Aguilar (2017) визначили ефективність і безпеку габапентину в монотерапії та в комбінації з вітамінами групи В у пацієнтів із помірною та важкою діабетичною нейропатією. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що одночасне застосування тіаміну з ціанокобаламіном дає змогу зменшити ефективну знеболювальну дозу габапентину до 50% порівняно з габапентином у монотерапії, що свідчить про чіткий синергічний ефект. Водночас знижувалася частота побічних ефектів, пов'язаних із габапентином. З огляду на механізми дії габапентину та прегабаліну як на іонному рівні (високопорогові кальцеві канали), так і в системах нейротрансмісії [77] цей синергічний ефект може вказувати на те, що вітаміни групи В мають унікальні аналгетичні механізми дії, які доповнюють механізми дії цих нейромодуляторних препаратів.

## Протизапальні й антиноцицептивні механізми дії комплексу вітамінів групи В

Знеболювальний ефект комбінації вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> пояснюється кількома механізмами дії, включно з модулюванням запальної й антиоксидантної відповіді [78, 79], покращенням вироблення різних нейромедіаторів, які беруть участь у низхідному модулювальному шляху болю [80] й активації аденозинових рецепторів (шлях

фтор-резистентної кислоти фосфатази – ФРКФ) у ноцицептивних нейронах ганглія дорсального корінця [81] (рис.).

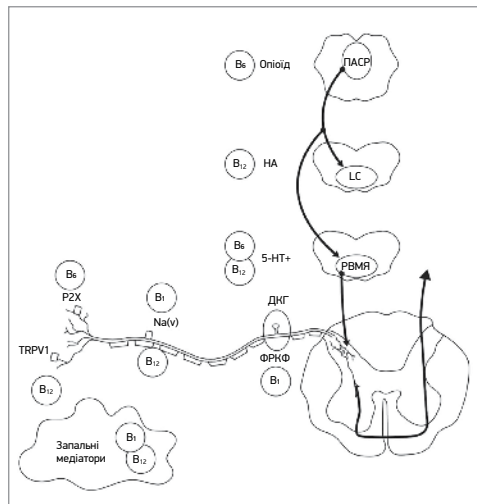


Рис. Основні механізми дії вітамінів групи В на периферичному та центральному рівнях

Примітка: 5-НТ – серотонін; ДНГ – дорсальний корінцевий ганглії; LC – locus coeruleus; Na(V) – вольтаж-залежні натрієві канали; НА – норадреналін; P2X – АТФ-залежний пуринергічний рецептор типу P2X; ПАСР – періанвдукувальна сіра речовина; РВМЯ – рostrальне вентромедіальне ядро довгастого мозку; TRPV1 – рецептор капсаїцину.

Зі свого боку, вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub> беруть участь не тільки у виробленні мієліну та нервовій провідності (важливі чинники для полегшення нейропатичного болю), а й у модуляції вольтаж-залежних натрієвих каналів, знижуючи збудливість нейронів [51, 82-87]. Вітамін В<sub>6</sub> також пов'язаний із серотонінергічною системою, активацією ендогенної опіоїдної системи (або її внутрішньоклітинних сигнальних шляхів) і шляху оксиду азоту, які здатні знижувати больовий поріг [94-96]. Піридоксин, окрім нейропротекторної дії, є кофактором для утворення мієліну, бере участь у синтезі дофаміну, серотоніну та γ-аміномасляної кислоти, впливаючи на центральні системи нейромодуляції [51]. Протизапальна та знеболювальна дії піридоксину також можуть опосередковуватися рецепторами P2X, які присутні в гладких м'язах судин, серці, центральній і периферичній нервових системах [98-101].

Антиноцицептивна роль вітаміну В<sub>12</sub> пояснюється його участю в синтезі мієліну та процесів регенерації нейронів шляхом індукції росту аксонів і диференціації шваннівських клітин [102-105]. Окрім того, він бере участь у метилюванні в метаболізмі ДНК й активації транскрипції генів, збільшуючи синтез білків, необхідних для регенерації нервів [105, 106]. Ціанокобаламін є потрібним для утворення пуринів і піримідинів, необхідних для реплікації клітин, і регулює мозковий нейротрофічний фактор (BDNF). Окрім того, він збільшує швидкість нервової провідності, що покращує регенеративний процес у периферичних нервах [107, 108]. У разі периферичної нейропатії лікування високими дозами вітаміну В<sub>12</sub> протягом тривалого періоду часу сприяло синтезу та регенерації мієліну, покращуючи функцію нейронів [109-112]. В інших дослідженнях було отримано дані, що вітамін В<sub>12</sub> може модулювати реакцію на біль через його дію на рівні норадреналіну та серотоніну [113], а також зниження рецепторів капсаїцину (TRPV1) [114, 115].

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що вітамін В<sub>12</sub> зменшує другу фазу запалення, опосередковану циклооксигеназою (ЦОГ), тому він може проявляти властивості інгібіторів ЦОГ як на центральному,

так і на периферичному рівні [78]. Цей вітамін має синергічний знеболювальний ефект у поєднанні з опіоїдами, що дає змогу зменшити толерантність і залежності від морфіну [78, 95, 115-117].

Описані механізми, пов'язані з антиноцицептивною, протизапальною та нейропротекторною діями комплексу вітамінів групи В, можуть підвищувати ефективність НПЗП й інших анальгетиків, як-от парацетамол і морфін, у різних больових процесах, особливо за болю змішаного типу [37, 73, 75, 76, 95, 117, 121]. Як зазначалося раніше, наявність кількох механізмів дії дає змогу досягти синергічного знеболювального ефекту, чого неможливо отримувати комбінуванням препаратів одного типу. Яскравим прикладом цього є те, що відбувається при одночасному застосуванні різних НПЗП або підвищенні їхньої дози понад рекомендовану, що не посилює знеболювальну дію, але підвищує побічні ефекти [122].

### Клінічне застосування комплексу вітамінів групи В при больових синдромах змішаного типу

Протягом кількох років вважали, що біль у попереку має як ноцицептивний, так і нейропатичний компоненти, тобто є болем змішаного типу [20, 26]. Термін «змішаний біль» був використаний понад 20 років тому Grond і співавт. на основі патофізіології хронічного болю в онкологічних пацієнтів [123]. У систематичному огляді Romano та співавт. було встановлено, що від 20 до 55% пацієнтів із хронічним болем у попереку мали дуже високу ймовірність (≥90%) нейропатичного компонента [124]. Нещодавно було висунуто припущення, що змішаний біль не лише є клінічним проявом ноцицептивних і нейропатичних механізмів, які діють одночасно, а й може мати частково спільні патофізіологічні компоненти з ноцицептивним болем (за визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, це біль, що виникає внаслідок зміни ноцицептивної функції, попри відсутність ознак пошкодження тканин або нейронів) [26]. Важливість концепції змішаного болю в контексті таких патологічних станів, як біль у попереку, остеоартрит, радикуліт й інші захворювання опорно-рухового апарату, полягає в тому, що терапевтичний підхід має передбачати призначення препаратів із різними механізмами дії (протизапальною, нейромоделювальною й антиноцицептивною) для досягнення ефективного контролю болю (мультимодальна терапія) [124].

Як зазначалося раніше, вітаміни групи В, особливо комбінація вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>, мають кілька механізмів дії, а тому можуть відігравати важливу роль як додаткова чи допоміжна терапія при болях змішаного типу, як-от біль у попереку неспецифічного походження, а також кістково-м'язові та запальні захворювання спини. У численних клінічних дослідженнях було доведено, що вітаміни групи В у поєднанні з диклофенаком мають більший терапевтичний ефект, аніж монотерапія НПЗП, і навіть можуть успішно застосовуватися в монотерапії [71, 126, 127].

Найкращий рівень доказів щодо ролі вітамінів групи В як знеболювальних ад'ювантних засобів було отримано в метааналізі, виконаному С. Calderon-Ospina та співавт. (2020) [65]. Метааналіз охопив усі опубліковані на той

час клінічні дослідження за участю пацієнтів із гострим болем у попереку. Результати показали значно кращий знеболювальний ефект у разі поєднання НПЗП з комплексом вітамінів групи В порівняно з монотерапією НПЗП. Синергічний ефект цієї комбінації давав пацієнтам змогу швидше відновити працездатність, зменшити інтенсивність болю та підвищити задоволеність від лікування, а також зменшити вірогідність шлунково-кишкових побічних реакцій, імовірно, завдяки зниженню загальної дози НПЗП [65]. Варто зазначити, що найкращі результати спостерігалися в дослідженнях, де комплекс вітамінів групи В замість тіаміну

включав бенфотіамін – жиророзчинну форму вітаміну В<sub>1</sub>, біодоступність якої в 5-6 разів перевищує таку тіаміну.

Підвищення ефективності знеболення в разі включення комплексу вітамінів групи В у схеми лікування також відзначено при інших захворюваннях опорно-рухового апарату та больових синдромах, зокрема при остеоартриті колінного суглоба [36, 40, 137], у хірургічних хворих і пацієнтів із гострим болем унаслідок переломів нижніх кінцівок [138], при амбулаторних педіатричних операціях (обрізання, пахова герніопластика, орхідопексія й тонзилектомія) [34] та фіброміалгії [139, 140].

## ВИСНОВКИ

Захворювання опорно-рухового апарату загалом і біль у спині зокрема мають високу частоту та поширеність у глобальній популяції. Лікування цих станів передбачає ефективний контроль болю та функціональну реабілітацію. Оскільки більшість патологічних процесів у опорно-руховому апараті мають етіологічний компонент, заснований на сучасній концепції болю змішаного типу (з ноцицептивним, нейропатичним і ноципластичним компонентами), необхідним є мультимодальний терапевтичний підхід, що ґрунтується на призначенні препаратів із різними механізмами дії (протизапальним, нейромоделювальним і антиноцицептивним). Найявні дані свідчать, що комбіноване застосування комплексу вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> разом із НПЗП має значний знеболювальний ефект, особливо при болях у попереку. Важливо, що ця комбінація дає змогу зменшити загальну дозу НПЗП, а отже, підвищити безпеку лікування. Переваги комплексу нейротропних вітамінів групи В проявляються як за дефіциту цих вітамінів, так і за його відсутності завдяки протизапальному, нейропротекторному та нейромоделювальному ефектам.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Nava-Mesaa M.O., Aispuru Lanche G.R. Papel de las vitaminas B, tiamina, piridoxina y cianocobalamina en el dolor de espalda y otras condiciones musculoesqueléticas: revisión narrativa. Medicina de Familia. SEMERGEN 47 (2021) 551-562.

Переклад з іспанської **Олексій Терещенко**

## Докучає біль у спині? ДІЙ НА ПРИЧИНУ!

**Комбінація вітамінів В1, В6 і В12 впливає як на нейропатичні, так і на ноцицептивні компоненти болю в спині.<sup>1,2</sup>**

**Вітамін В1** – забезпечує енергією нервові клітини та діє як специфічний антиоксидант<sup>3</sup>

**Вітамін В6** – бере участь у синтезі ключових нейромедіаторів (серотонін, дофамін та ГАМК)<sup>3</sup>

- антиноцицептивна дія
- антиоксидантна дія
- протизапальна дія
- нейропротекторна дія

**Вітамін В12** – чинить анальгезуючу дію і бере участь у синтезі мієлінової оболонки<sup>4</sup>

1. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. Semergen. 2021 Nov-Dec;47(8):551-562. 2. 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. 2022 Feb 14;1-19. 3. Calderon-Ospina C, A., & Nava-Mesa, M. O. (2020). B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neuroscience & Therapeutics, 26(1), 5-13. 4. Mauro G, Martignoni E, Galati P, Brancato G, Lottici G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Rev Med Pharmacol. 2000 May-Jun;43(3):53-8. **Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В<sub>1</sub> у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або вітаміном В<sub>12</sub>. **Склад.** 1 мл розчину містить: тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг, лідокаїну 10 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Системні неврологічні захворювання, спричинені встановленим дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>, якщо вони не можуть бути усунювані дієвими харчовими продуктами. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гострі порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.** По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. **Побічні ефекти.** Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В<sub>1</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювотки, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (сирині висипання, порушення диктанні, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку сечовидільної системи: внутрішнє кров'янисте сечовидіння – генералізований ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. РЛН № UA/8049/02/01. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.** Матеріал призначений виключно для професійних осіб. **Перед використанням препарат обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.** Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ І. Ко. КГ», Німеччина: 04112, м. Кьон, вул. Детгартська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.de, www.woerwagpharma.de