



О.О. Клекот

Вітаміни групи В у лікуванні хронічного болю: чи варто їх застосовувати?

Хронічні больові синдроми посідають провідне місце в практиці фахівців різних спеціальностей – лікарів сімейної медицини, терапевтів, неврологів. За останні 10 років частка хворих із цією патологією зростає майже в 1,5 раза. Зокрема, від болю в спині страждає 40-80% дорослої популяції. Переважна більшість (70% випадків) – це особи працездатного віку. У віковій категорії 20-64 роки больові синдроми мають 24% жінок і 32% чоловіків [1].

Серед хронічних больових синдромів чільне місце займають периферичні нейропатії, в основі яких лежить ушкодження мієлінової оболонки нервових волокон. До основних патогенетичних механізмів ураження нервових волокон і мієлінової оболонки належать:

- механічна компресія (грижа міжхребцевого диска, защемлення, травма);

- запалення (неспецифічне асептичне);
- метаболічні порушення (дисгормональні, гіперглікемія);
- порушення мікроциркуляції.

Stein і співавт., провівши нещодавно систематичний огляд і метааналіз клінічних досліджень застосування вітамінів групи В при периферичних нейропатіях, підтвердили, що ці больові синдроми супроводжуються дефіцитом вітамінів значної групи, зокрема В₁₂ [2].

Традиційно вітаміни групи В вважаються «неврологічними» (тут і далі в цьому огляді під ними розуміємо вітаміни В₁, В₆, В₁₂). Їх нестача або дефіцит істотно віддзеркалюється у функціонуванні центральної та периферичної нервових систем. Симптоми дефіциту деяких із них наведено в таблиці 1 [3].

Вітамін	Симптоми дефіциту
В ₁ (тіамін)	Дистальна сенсорно-моторна полінейропатія, синдром «кленового сиропу», ранній лактацидоз
В ₆ (піридоксин)	Дистальна сенсорна полінейропатія з онімінням і парестезіями, напади клоніко-тонічних судом
В ₁₂ (кобаламін)	Перніціозна анемія + підгостра дегенерація спинного мозку з дистальною сенсорною периферичною полінейропатією та випадінням сухожилкових рефлексів

Біологічна роль вітамінів групи В полягає в регуляції біохімічних процесів в організмі людини, зокрема енергетичного/пластичного обміну. На клітинному рівні вітаміни впливають на протеом, тобто на сукупність білків-кофакторів важливих хімічних реакцій, які забезпечують фізіологічний перебіг процесів життєдіяльності в клітині. Протеомний аналіз, виконаний ученими, продемонстрував приголомшливі результати: він підтвердив, що існує 78 білків, залежних від вітаміну В₆, 24 – від В₁₂, 22 – від В₁ [4]. Нормальне функціонування цих білків в умовах дефіциту зазначених вітамінів неможливе. Крім того, деякі вітаміни групи В характеризуються ще й антиноцицептивними ефектами, які доведені в експериментальних і клінічних умовах. Окремі вітаміни групи В впливають на синтез медіаторів антиноцицептивної системи, гормонів, біологічно активних речовин.

Вітамін В₆ впливає на синтез медіаторів антиноцицептивної системи – норадреналіну, серотоніну й у-аміномасляної кислоти, дофаміну. Також вітамін В₁ (тіамін) забезпечує вуглеводний обмін у нейронах, шваннівських клітинах, олігодендроцитах; впливає на синтез мієлінової оболонки. У разі дефіциту вітаміну В₁ спостерігається енергодфіцит у нервових клітинах. У величезній кількості наукових робіт доведено клінічну ефективність вітаміну В₁ у лікуванні діабетичної нейропатії, алкогольної нейропатії.

Вітамін В₆ (піридоксин) називають «королем біохімічних реакцій» через його незамінну роль як кофактора біохімічних реакцій у клітинному метаболізмі. Це кофактор реакцій синтезу сфінголіпідів мієліну, мієлінових білків; низки нейромедіаторів, як-от ГАМК і серотонін, які передають сигнали в нервовій системі. Вітамін В₆ здатен контролювати вивільнення глутамату шляхом пригнічення пресинаптичного потенціал-залежного входження іонів Са²⁺ й активності протеїнакінази С. Окрім того, вітамін В₆ може, підвищуючи синтез ГАМК, збалансувати активність збудливих глутаматергічних нейронів [5]. У спостереженнях підтверджено, що в разі запальних процесів у нервовій тканині рівень вітаміну В₆ достовірно знижується [8]. Також продемонстровано його ефективність у лікуванні діабетичної нейропатії, тунельної нейропатії. Варто зауважити, що в дослідженнях використовувалися й досить високі дози піридоксину (≥200 мг/добу) для монотерапії [9, 10].

Вітамін В₁₂ (кобаламін) задіяний у синтезі ДНК і РНК у нервових клітинах, утворенні факторів росту нервових волокон, що стимулюють регенерацію аксонів і мієліну; впливає на продукцію лецитину – основного компонента ліпідних комплексів мієліну; запобігає накопиченню метилмалонілової кислоти, яка зумовлює демієлінізацію нервових волокон; нейтралізує гомоцистеїн (разом із вітаміном В₉). Вітамін В₁₂ – потужний антиоксидант, що перешкоджає утворенню вільних радикалів і запобігає руйнуванню нервових клітин. Він запобігає регенерації нервового волокна на рівні ядра клітини та швидко відновлення нервово-м'язової передачі збудження [11]. Дослідження свідчать про клінічну ефективність вітаміну В₁₂ при діабетичній нейропатії та вертеброгенній люмбалгії [12, 13]. У комбінації вітаміни групи В створюють сприятливі умови для нейрорегенерації: В₁₂ відповідає за енергозабезпечення процесів, В₆ – за утворення складових мієлінової оболонки, В₁ – за регуляцію синтезу нуклеотидів [5].

Сьогодні не викликає сумнівів ефективність комплексного використання вітамінів групи В для потенціювання анальгетичного ефекту при комбінації з нестероїдними протизапальними засобами, антиконвульсантами, гормональними препаратами. При поєднаному

використанні габапентину з вітамінами групи В спостерігалися достовірне зниження больових відчуттів і покращення якості життя в пацієнтів із діабетичною нейропатією. Крім того, така комплексна терапія дає можливість зменшувати дози протисудомних засобів зі збереженням клінічної ефективності та низькою токсичністю. Прийом дексаметазону й вітамінів групи В продемонстрував суттєві переваги в зменшенні болю, усуненні м'язового спазму та покращенні функціональної активності за гострого неускладненого больового синдрому в нижній частині спини. На тлі застосування парацетамолу з вітамінами групи В значно швидше й вираженіше зменшувався біль після оперативних втручань у педіатричних пацієнтів порівняно з показниками на тлі монотерапії парацетамолом. Додавання вітамінів групи В до лікування диклофенаком супроводжувалося суттєвими перевагами в зниженні болю й відновленні рухів у разі больового синдрому в нижній частині спини, зменшенням дози диклофенаку та потреби в ньому.

Нині активно вивчається питання доцільності призначення вітамінів групи В із профілактичною метою, а саме для запобігання рецидивам загострень больових синдромів. У рандомізованому сліпому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні G. Schwieger із вивчення ефективності комплексу вітамінів групи В із диклофенаком (Нейробион) у профілактиці рецидивів гострих корінцевих синдромів узяли участь 59 пацієнтів. Хворі 1-ї групи застосовували диклофенак і Нейробион до 3 тиж, після того – Нейробион курсом 6 міс, 2-ї групи – диклофенак до 3 тиж із переходом на плацебо курсом 6 міс [14].

У 1-й групі спостерігалася суттєва зміна інтенсивності больового синдрому: кількість пацієнтів, які не висловлювали скарг на больові відчуття, становила 43%, тоді як у 2-ї групі – лише 16%. Також тривале використання Нейробиону в монотерапії сприяло профілактиці рецидивів – 32% vs 60% у групі прийому плацебо. Серед осіб, котрі мали рецидиви, больові відчуття як сильні описували 29% учасників 1-ї групи та 56% – 2-ї.

Тривалий час поєднання трьох вітамінів (В₁, В₆, В₁₂) в одній лікарській формі було складним фармацевтичним завданням для вчених через нестабільність вітамінів у розчині, їхню швидку деградацію. Крім того, вітамін В₁ потребує іншого рН розчину й інактивує В₁₂. Іони кобальту в складі вітаміну В₁₂ нівелюють активність вітамінів В₁ та В₆. Усі три вітаміни високочутливі до дії кисню, сонячного світла та температури. Завдяки багаторічній праці науковців і потужній технологічній базі вдалося стабілізувати молекули вітамінів і поєднати їх в одному флаконі. Наразі на фармацевтичному ринку представлений широкий асортимент засобів, що містять комбінації вітамінів групи В. Деякі з них описані в таблиці 2 [16].

Таблиця 2. Лікарські засоби на основі вітамінів групи В, призначені для парентерального введення

Торгова назва*	Склад (основні компоненти), мг			Допоміжні компоненти (бензиловий спирт, лідокаїн)
	В ₁	В ₆	В ₁₂	
Нейробион	100	100	1	Відсутні
Мільгама®	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн
Нейрорубін™	100	100	1	Бензиловий спирт
Невролек	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн
Вітаксон®	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн
Нейромакс	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн

Примітка: * дані з електронної версії Державного реєстру лікарських засобів України (режим постійного доступу: <http://www.drz.com.ua>).

Хочу наголосити, що наявність консервантів/анестетиків підвищує ймовірність пов'язаних із ними алергічних реакцій, порушень ритму серця та токсичного впливу на печінку. Нейробион (заявник в Україні – фармацевтична компанія Dr. Reddy's) не містить у складі бензилового спирту та лідокаїну, що покращує його профіль безпеки, характеризується високою біодоступністю в місці ін'єкції. Вміст вітамінів у засобі відповідає оптимальній кількості [15].

Часто в практичній діяльності лікарів постає питання, чи можуть препарати вітамінів групи В для перорального застосування використовуватися як альтернатива парентеральним засобам. На жаль, не завжди. Вони мають низьку біологічну доступність (≈10%), повільно транспортуються крізь мембрану ентероцитів, руйнуються ферментами шлунково-кишкового тракту – ШКТ (зокрема, вітамін В₁ – тіаминазами). Отже, клінічна ефективність пероральних засобів значно нижча порівняно з такою ін'єкційних форм.

Існує спосіб підвищити ефективність амбулаторного лікування пероральними комбінаціями вітамінів групи В – обирати засоби, до складу яких входять жиророзчинні форми тіаміну: бенфотіамін, октотіамін, тіаміну дисульфід. Вони краще за водорозчинний тіамін всмоктуються в ШКТ шляхом пасивної дифузії; не руйнуються тіаминазами кишечнику; легко перетворюються на тіамін у таргетних клітинах.

Також слід урахувати, якою є концентрація вітамінів у препараті (нагадаю, що вираженіший антиноцицептивний ефект мають високі дози вітамінів групи В, зокрема В₆ – не менш як 200 мг), чи може засіб використовуватися в ступеневій терапії.

Зазначимо, що антиноцицептивні властивості В-вітамінів були доведені в доклінічних дослідженнях із використанням препарату Нейробион. G.D. Bartoszyk й A. Wild продемонстрували у тваринних моделях, що суміш вітамінів В₁, В₆ і В₁₂, відповідна складу препарату Neurobion, мала власну антиноцицептивну дію або потенціювала ефект нестероїдного протизапального препарату (диклофенаку) на гіпералгію, спричинену карагеном. Лише найвищі концентрації вітамінів (667 мг/кг В₁ і В₆, 6,7 мг/кг В₁₂ перорально) проявляли антиноцицептивну дію. Нижчі дози, які не проявляли власної антиноцицептивної активності (100-250 мг/кг В₁ і В₆, 1-2,5 мг/кг В₁₂ перорально), втім, дозозалежно посилювали антиноцицептивний ефект диклофенаку. Цей результат підтвердив клінічні дані зменшення потреби в диклофенаку при одночасному застосуванні вітамінів групи В [17].

В іншому дослідженні (I. Jurna та співавт.) фіксована комбінація вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ (у складі препарату Neurobion) дозозалежно знижувала викликану в щурів ноцицептивну активність. Ефективна доза (ED50) для Нейробиону становила 4,6 мг/кг (через 100 хв після ін'єкції). Мінімальна ефективна доза препарату Нейробион становила 0,5 мг/кг. Автори дійшли висновку, що антиноцицептивний ефект, спричинений одноразовою ін'єкцією Нейробиону, значною мірою зумовлений вітаміном В₆. Вітамін В₁₂ може сприяти цьому ефекту, тоді як сам вітамін В₁ лише незначно впливає на ноцицепцію. Крім того, виявилось, що антиноцицептивний ефект Нейробиону проявляється після одноразової ін'єкції та після повторного введення протягом кількох днів за допомогою різних механізмів, тому дія аналгетиків не посилюється після одноразової ін'єкції Нейробиону, але може посилюватися після повторного введення цього комбінованого препарату [18].

Деякі з пероральних форм вітамінів групи В, що представлені в Україні, наведені в таблиці 3 [16].

Таблиця 3. Лікарські засоби на основі вітамінів групи В, призначені для перорального застосування

Характеристика препарату*	Нейробион	Нейрорубін™ Форте Лактаб	Мільгама®	Вітаксон®
Вміст вітамінів групи В	3	3	2	2
В ₁ , мг	100	200	100	100
В ₆ , мг	200	50	100	100
В ₁₂ , мг	0,2	1	-	-
Форма тіаміну	Дисульфід	Нітрат	Бенфотіамін	Бенфотіамін
Можливість використання в ступеневій терапії	Так	Так	Так	Так

Примітка: * дані з електронної версії Державного реєстру лікарських засобів України (режим постійного доступу: <http://www.drz.com.ua>).

Практичним лікарем варто пам'ятати про необхідність ступеневій терапії вітамінами групи В при гострих больових синдромах і загостренні хронічних. Суть ступеневій терапії полягає в такому: як стартовий призначають парентеральний препарат із подальшим переходом на підтримувальну терапію (таблетований прийом курсом 1-3 міс для профілактики рецидивів загострень болю).

У дослідженні I. Tong (1980) Нейробион продемонстрував здатність позитивно впливати на швидкість нервової провідності при діабетичній полінейропатії, що може свідчити про нейрорепарацію. Режим А (1-й тиждень: Нейробион внутрішньом'язово щодня; 2-4-й тиждень: Нейробион внутрішньом'язово 1-2 р/тиж + таблетована форма в інші дні; 5-8-й тиждень: Нейробион у таблетках) виявився результативнішим, аніж режим В (1-4-й тиждень: Нейробион внутрішньом'язово 1 р/тиж + таблетована форма в інші дні; 5-8-й тиждень: Нейробион у таблетках).

На основі отриманих даних визначили найдієвішу стратегію ступеневій терапії Нейробионом: у гострому періоді – внутрішньом'язове введення щодня протягом 7 днів, із 2-го по 4-й тиждень – внутрішньом'язове введення 2 р/тиж і пероральний прийом в інші дні, а з 5-го тижня – пероральна підтримувальна терапія [19].

Отже, вітаміни групи В посідають важливе місце в комплексному лікуванні больових синдромів – і гострих, і хронічних. Ефективною й безпечною стратегією коад'ювантної терапії болю є застосування препарату Нейробион, що раціонально з погляду корекції супутнього цим станом дефіциту В-вітамінів. Він містить комбінацію вітамінів В₁, В₆ та В₁₂ в оптимальних формах і дозах, характеризується високою ефективністю та прийнятним профілем безпеки при тривалому застосуванні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Реддіс Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у галузі охорони здоров'я про лікарський засіб, інформація про який також наведена в супутньому інфобліці, див. NBN-12-09-2022-Rx1-9.1.



НЕЙРОБІОН

Dr.Reddy's | Neuro**science**

ЗВ СИНЕРГІЯ ДЛЯ ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ*
ОРИГІНАЛЬНИЙ ЗВ-ВІТАМІННИЙ КОМПЛЕКС З ЄВРОПИ^{1,2}

*Reiners K. Therapeutic Alternatives in Neuropathies. In: Reitbrock N (ed). Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter b-Vitamine. Steinkopff-Verlag Darmstadt. 2012. ISBN 978-3-642-85411-8. Під "ЗВ синергією" мається на увазі допоміжна до анальгетиків дія вітамінів В1, В6, В12; також ефект сприяння регенерації нервових клітин; при неврологічних захворюваннях, викликаних дефіцитом вітамінів групи В.

1. Доступно за веб-адресою, 10 2019: <https://www.pnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>.

2. Наказ МОЗУ №2128 від 01.10.2021.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату: НЕЙРОБІОН (таблетки). Код АТС А11Д В. Препарати вітаміну В1 в комбінації з вітаміном В6 та/або вітаміном В12. СКЛАД: 1 таблетка містить тіаміну дисульфід (вітаміну В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну В6) 200 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В12) 240 мкг. ФАРМАКОДИНАМІКА. Застосування вітамінів В1, В6 та В12 у ряді больових моделей у щурів показало антиноцицептивну активність із переважною ефективністю такої комбінації над прийомом окремих компонентів. ПОКАЗАННЯ. Неврологічні захворювання, викликані дефіцитом вітамінів групи В.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; застосування дітям та підліткам через високий вміст активних речовин. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії. Вітамін В1 протипоказано застосовувати у пацієнтів з алергічними захворюваннями в разі реакції гіперчутливості на вітамін В1. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. З боку нервової системи, травного тракту, імунної системи, інші. РП № UA/5409/01/01. Наказ МОЗ України від 01.10.2021 № 2128. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ВИРОБНИК. Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина. Заявник. Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина.

Витяг з інструкції для медичного застосування препаратів: НЕЙРОБІОН (розчин для ін'єкцій). Код АТС А11Д В. Препарати вітаміну В1 в комбінації з вітаміном В6 та/або вітаміном В12. СКЛАД: 1 ампула (3 мл) містить тіаміну гідрохлориду (вітаміну В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В6) 100 мг, ціанокобаламіну (вітамін В12) 1 мг. ФАРМАКОДИНАМІКА. Терапевтичне застосування вітамінів В1, В6 і В12 компенсує їх недостатнє надходження з їжею і таким чином забезпечує наявність в організмі необхідної кількості коферментів. В експериментах на тваринах і в клінічних дослідженнях була показана антиноцицептивна дія вітамінів В1, В6 і В12. ПОКАЗАННЯ. Неврологічні захворювання, спричинені недостатністю вітамінів В1, В6 і В12 тяжкого ступеня, що не може бути усунута за допомогою пероральних засобів. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. По 1 ампулі на добу до зняття гострих симптомів. У випадках помірної тяжкості: по 1 ампулі 1-3 рази на тиждень. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Вітамін В1 протипоказаний при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказаний при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказаний при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. З боку нервової системи, травного тракту, імунної системи, інші. РП № UA/5409/02/01. Наказ МОЗУ №2405 від 03.11.2021. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ВИРОБНИК. Мерк Хелскеа КГаА, Німеччина; СЕНЕКСІ НСС, Франція. Заявник. Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина. Представлено в Україні «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія.

Інформація про лікарські засоби, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. NB-23.06.2022-Rx2-7.1.

