

## Синергія вітамінів групи В для знеболення і відновлення — огляд механізмів дії вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> та В<sub>12</sub>

**Вітаміни групи В – хімічно гетерогенні речовини, які виконують в організмі людини низку функцій, доповнюючи один одного. Ссавці не здатні самостійно синтезувати ці вітаміни, тому повинні отримувати достатню їхню кількість із продуктами харчування. Деякі вітаміни групи В, а саме В<sub>1</sub> (тіамін), В<sub>6</sub> (піридоксин) та В<sub>12</sub> (кобаламін), мають нейроспецифічні функції, забезпечуючи належне функціонування центральної (ЦНС) та периферійної (ПНС) нервової системи (Kennedy D., 2016; Geller M. et al., 2017). Взаємодія між піридоксином і кобаламіном у метіоніновому циклі, а також їхня участь у циклі лимонної кислоти у поєднанні з тіаміном свідчать, що ці три вітаміни пов'язані з біохімічного погляду (Kennedy D., 2016; Mikkelsen K. et al., 2016).**

Докази свідчать, що значна частка населення світу страждає на дефіцит або недостатність  $\geq 1$  із цих 3 нейротропних вітамінів. Це становить значну проблему для медицини, оскільки важливі вітаміни групи В у контексті функцій нервової системи доведена розвитком численних неврологічних хвороб (енцефалопатії Верніке, депресії, бері-бері, епілептичних нападів, підгострої комбінованої дегенерації спинного мозку, периферійної нейропатії тощо) на тлі їхнього дефіциту. Крім того, показано, що нейротропні вітаміни групи В можна застосовувати для лікування патологій неврологічного профілю навіть за відсутності однозначного доведення дефіциту цих вітамінів. Дослідження свідчать, що вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> та В<sub>12</sub> діють синергічно, сприяючи усуненню нейропатії, покращуючи контроль рухових функцій та усуваючи ноцицептивний і нейропатичний біль (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020). Протидія периферійним нейропатіям за допомогою вітамінів групи В реалізується за рахунок посилення ними регенерації та ремієлінізації нервових волокон, участі нейротропних вітамінів у процесах енергопродукції та антиоксидантного захисту (рис. 1) (Baltrusch S., 2021).

### Механізм дії з біохімічного погляду та роль у нервовій системі

Вітамін В<sub>1</sub> (тіамін). Вітамін В<sub>1</sub> бере участь у метаболізмі глюкози, підтримці функції мембран нейронів, синтезі мієліну та деяких видів нейротрансмітерів (ацетилхоліну, серотоніну, амінокислот). Участь цього вітаміну у функціонуванні нервової системи доведено ще на початку і в середині ХХ ст., коли виявили зв'язок дефіциту вітаміну В<sub>1</sub> з бері-бері (синдромом ураження ПНС із розвитком поліневрити) та нейропсихіатричним синдромом Верніке – Корсакова, який характеризується енцефалопатією та психозами (Zempleni J. et al., 2013; Isenberg-Grzeda E. et al., 2012).

Найважливішою функцією тіаміну вважають участь в енергетичному метаболізмі клітин, оскільки як кофактор у біохімічних перетвореннях вуглеводів цей вітамін постачає енергію до нейронів (Sriram K. et al., 2012; Beltramo E. et al., 2008). Для нейронів (особливо головного мозку) безперервне «енергопостачання» має критичне значення, оскільки ці клітини споживають дуже багато енергії, однак неспроможні накопичувати та зберігати високоенергетичні сполуки (Wendolowicz A. et al., 2018). Вітамін В<sub>1</sub> бере участь у пентозофосфатному шляху, гліколізі та циклі Кребса, забезпечуючи утворення аденозинтрифосфату і нікотинамідадениндинуклеотидфосфату, які вступають в інші процеси та реакції у нервовій тканині. Отже, тіамін опосередковано залучений до енергозатратного синтезу нуклеїнових кислот, нейротрансмітерів і мієліну. Оскільки вітамін В<sub>1</sub> бере участь у синтезі та підтримці цілісності мієлінових оболонок нервових волокон, його нестача може негативно впливати на швидкість проведення нервового імпульсу (Isenberg-Grzeda E. et al., 2012; Sriram K. et al., 2012; Beltramo E. et al., 2008; Martin P., 2001; Martin P. et al., 2003). Окрім енергоутворювальної, тіаміну притаманний антиоксидантний, отже, і нейропротекторний вплив на нейрони (Isenberg-Grzeda E. et al., 2012; Zempleni J. et al., 2013).

За дефіциту вітаміну В<sub>1</sub> нейрони гинуть або ушкоджуються (Nardone R. et al., 2013). Цей вітамінодефіцит є несприятливим і для ЦНС, і для ПНС; клінічно проявляється багатьма симптомами. Загалом неврологічні симптоми

дефіциту тіаміну включають сплутаність свідомості, сповільнення психомоторних функцій, порушення пам'яті й інших когнітивних функцій, конфабуляції, атаксію, втрату вібраційної та позиційної чутливості (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020). За відсутності тіаміну в належній для ЦНС кількості спочатку страждають найчутливіші до цього дефіциту ділянки мозку – таламус і мамілярні тільця (ділянка гіпоталамуса) (Parra M. et al., 2018). Своєю чергою, у ПНС типові прояви дефіциту тіаміну включають поліневрити та паралічі (Isenberg-Grzeda E. et al., 2012; Zempleni J. et al., 2013). Нестача цього вітаміну знижує тактильні відчуття та посилює больові, погіршує температурну чутливість, сприяє виникненню м'язової слабкості в нижніх кінцівках, погіршенню сухожилкових рефлексів та атрофії м'язів (WHO, 1999). Хоча різкий дефіцит тіаміну рідко спостерігається в загальній популяції розвинених країн, певні уразливі контингенти нерідко мають нестачу або субоптимальний рівень цього вітаміну. Наприклад, дефіцит В<sub>1</sub> спостерігається в  $\approx 80\%$  осіб, які зловживають алкоголем, у 98% осіб із цукровим діабетом та в  $\frac{1}{2}$  пацієнтів на гемодіалізі зі змінами психічного стану (Martin P., 2001; Nix W.A. et al., 2015; Hung S.-C. et al., 2001).

Оскільки вітамін В<sub>1</sub> залучений також до антиоксидантних процесів, його дефіцит асоціюється з ушкодженням і смертю клітин із розвитком клінічної симптоматики та коморбідних станів. Загалом не викликає сумнівів, що тіамін є надзвичайно важливим для нервової системи (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

Вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин). Вітамін В<sub>6</sub> виконує функцію коферменту в понад 140 реакціях, але найвідомішою його біохімічною роллю є участь у синтезі нейротрансмітерів (допаміну, серотоніну,  $\gamma$ -аміномасляної кислоти, ГАМК), отже, у функціонуванні адренергічної, серотонінергічної, глутаматергічної систем. Піридоксин також реалізує нейропротекторну дію, переважно пов'язану зі здатністю регулювати рівні глутамату та ГАМК, протидіє судомній активності та ексайтотоксичності нейротоксинів, наприклад, домоевої кислоти. Цей вітамін має ключове значення для гестаційного та постнатального розвитку мозку (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

Окрім участі в синтезі нейротрансмітерів, піридоксин є коферментом у циклі однокарбонікових кислот і метаболізмі гомоцистеїну, синтезі, розщепленні вуглеводів, білків, жирів (Zempleni J. et al., 2013; Parra M. et al., 2018; Spinneker A. et al., 2007; Reyes-García G. et al., 2006). Серед особливо важливих для нервової системи функцій піридоксину є його кофакторна участь у синтезі сфінголіпідів, отже, в утворенні мієліну (Spinneker A. et al., 2007; Dakshinamurti K. et al., 2003).

Роль піридоксину в нервовій системі доводить здатність цього вітаміну усувати обумовлені його дефіцитом судомні напади – вроджену аномалію, яка не відповідає на лікування традиційними антиконвульсантами (Zempleni J. et al., 2013; Spinneker A. et al., 2007). З огляду на важливість вітаміну В<sub>6</sub> як коензиму процесів синтезу нейротрансмітерів і мієліну зрозуміло, що дефіцит цього вітаміну чинить потужний несприятливий вплив на ЦНС та ПНС. За часткової нестачі піридоксину деякі ферментні системи можуть постраждати більше за інші, отже, спостерігаються вираженіше виснаження деяких нейротрансмітерів і дисбаланс між їхніми рівнями. Неврологічні симптоми дефіциту вітаміну В<sub>6</sub> включають порушення когнітивної функції,

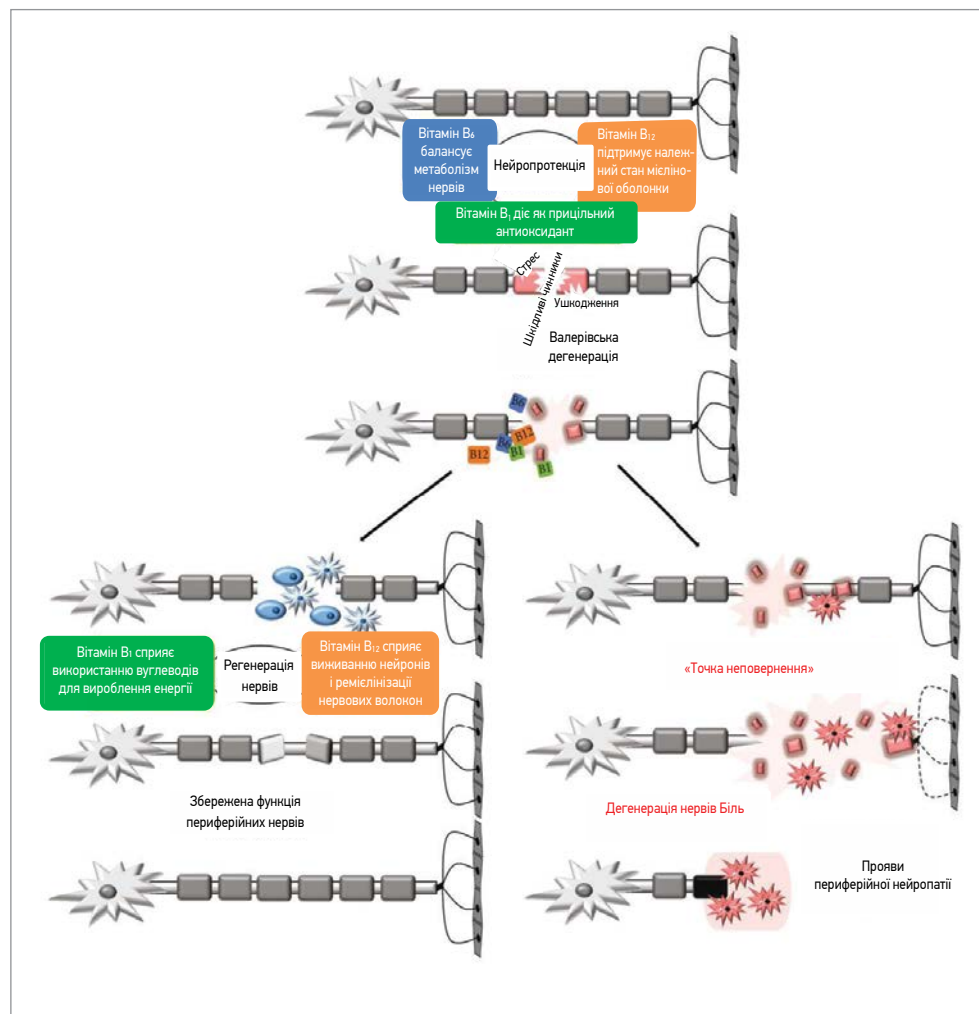


Рис. 1. Регенерація та ремієлінізація нервових волокон під впливом вітамінів групи В



Рис. 2. Провідні функції нейротропних вітамінів групи В у нервовій системі

конвульсивні судомні, депресію, передчасне старіння нейронів ЦНС, тунельний синдром зап'ястя, периферійну нейропатію (парестезії, дизестезії, розлади температурної чутливості) (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

Як і дефіцит вітаміну В<sub>1</sub>, дефіцит піридоксину рідко зустрічається в загальній (відносно здоровій) популяції країн із високими стандартами харчування, однак часто виникає в осіб на гемодіалізі (>80%), особливо за наявності уремії (Descombes E. et al., 1993).

Загалом піридоксин необхідний для належного функціонування нервової системи, оскільки бере участь у синтезі нейротрансмітерів і мієліну, а також контролює метаболізм нейронів та глутаматний баланс (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

Вітамін В<sub>12</sub> (кобаламін). Хоча кобаламін став відомий людству завдяки його участі в гематопоезі, він також є коферментом у багатьох біохімічних процесах, що відповідають за підтримку або відновлення здоров'я нервової системи. Так, вітамін В<sub>12</sub> бере участь у синтезі ДНК мієлін-продукувальних олігодендроцитів і в утворенні мієліну (Herrmann W., Obeid R., 2008; Kumar N., 2014; Adamo A.M., 2014; Briani S. et al., 2013). Мієлінова оболонка оточує аксони

нервових клітин, виконуючи функцію електроізоляції, необхідну для підтримки швидкого проведення імпульсів. Отже, беручи участь у процесах мієлінізації та ремієлінізації, вітамін В<sub>12</sub> сприяє регенерації нервів після ушкодження (Adamo A.M., 2014; Geller M. et al., 2017). Крім того, кобаламін бере участь у метаболізмі гомоцистеїну, процесах метилювання в нервових клітинах, синтезі нуклеїнових кислот і продукуванні енергії. Дефіцит кобаламіну асоціюється з наростанням окисного стресу (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

Симптоми дефіциту кобаламіну значно відрізняються за вираженістю і можуть як проявлятися незначними розладами, так і загрожувати життю (Stabler S.P., 2013). Неврологічними проявами цього вітамінодефіциту є підгострий комбінований склероз спинного мозку, поліневрит, нейропатія, мієлопатія, атрофія зорового нерва, розлади когнітивних функцій (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020). Від наявності вітаміну В<sub>12</sub> критично залежить синтез універсального метильного донора – S-аденозилметіоніну, за відсутності якого розвивається демієлінізація волокон периферійних і центральних нервів, а також довгих шляхів білої речовини в задніх та бічних рогах спинного мозку, що містять



сенсорні волокна вібраційної, а також позиційної чутливості. Демієлінізуватися допоможуть і моторні волокна (Zempleni J. et al., 2013). У таких випадках виникають спастичні пара- чи тетрапарези або незначні порушення рухової активності, які ускладнюють щоденні функції на кшталт письма або застібання гудзиків. Дефіцит вітаміну  $B_{12}$  є досить поширеним серед осіб літнього віку: його поширеність у цій віковій категорії сягає 30-40%. Субоптимальні рівні кобаламіну також нерідко спостерігаються у вегетаріанців і веганів (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

Отже, вітамін  $B_{12}$  є необхідним для нервової системи, оскільки він бере участь у синтезі мієліну, метаболізмі нервової тканини та регенерації нейронів (Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., 2020).

#### Роль вітамінів групи В у різних ділянках нервової системи

У ЦНС основна роль нейротропних вітамінів полягає у їхній участі в метаболізмі фолатів і гомоцистеїну, тому дефіцити цих вітамінів асоціюються зі зростанням вмісту гомоцистеїну, який є нейротоксичним. Сприяючи окисному стресу та нейродегенерації, підвищений рівень гомоцистеїну є фактором ризику деменції, погіршення когнітивних функцій та хвороби Альцгеймера (Kennedy D., 2016; Mikkelsen K. et al., 2016; Smith A.D. et al., 2018; Grober U. et al., 2013). Додатки вітамінів В продемонстрували сприятливий вплив і за інших неврологічних патологічних станів, зокрема при тривожності, обумовлених стресом, розладами та розсіяним склерозом (Nemazannikova N. et al., 2018; Mikkelsen K. et al., 2018).

У ПНС нейротропні вітаміни підтримують оптимальне функціонування нервів, тому їхній дефіцит зумовлює периферійні нейропатії. Додаткова база свідчить, що вітаміни групи В також беруть участь у регенерації ушкоджених нервів та ефективно усувають симптоми нейропатії (Nedeljkovic P. et al., 2017; Rizvi A. et al., 2013; Hakim M. et al., 2018). Стан пацієнтів із такими патологічними станами покращується внаслідок прийому фармакологічних доз вітамінів В навіть за відсутності чітко встановленого діагнозу вітамінодефіциту або при субоптимальному рівні цих вітамінів (маргінальному дефіциті) (Kennedy D. et al., 2016; Pfeiffer C.M. et al., 2009; David Smith A., Refsum H., 2012). У проспективному дослідженні M. Hakim і співавт. (2018) пацієнти з периферійними нейропатіями різної етіології отримували вітаміни  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  у високих дозах протягом 90 днів без попереднього визначення рівня цих вітамінів у сироватці крові. Лікування спричинило покращення стану учасників дослідження і сприяло зменшенню таких симптомів нейропатії, як біль, відчуття печіння, парестезія та заніміння.

#### Синергетичний ефект комбінації вітамінів $B_1$ , $B_6$ та $B_{12}$

Термін «синергія нутрієнтів» описує той факт, що комбінація  $\geq 2$  окремих нутрієнтів, які діють на той самий фізіологічний чи патологічний процес, чинить потужніший вплив на організм, ніж споживання кожного нутрієнта окремо. В давніх наукових дослідженнях застосовували редукціоністський підхід до вивчення нутриціології, намагаючись виокремити роль кожного окремого елемента харчування у функціонуванні біологічних систем. Цей підхід надав людству вартісні результати: так, було з'ясовано, що вітамін D запобігає рахіту, вітамін С лікує цингу, а фолієва кислота є засобом профілактики дефектів нервової трубки в плоді. Однак існують т. зв. кластери нутрієнтів, у разі застосування яких ефект є вираженішим, ніж за призначення окремих курсів кожного нутрієнта у вигляді дієтичних добавок (Townsend J.R. et al., 2023).

Нейротропні вітаміни  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  чинять синергетичний біохімічний вплив на нервову систему, що дозволяє їм бути особливо ефективними при периферійній нейропатії; це багатфакторна патологія, ланками патогенезу якої є окисний стрес і демієлінізація. Загалом провідні функції кожного з вітамінів є різними: вітамін  $B_1$  переважно виконує функцію антиоксиданта, вітамін  $B_6$  – нейропротекторну функцію, а вітамін  $B_{12}$  забезпечує регенерацію мієлінових оболонок (рис. 2). Отже, жодна із цих сполук не здатна замінити іншу (Sechi G. et al., 2016; Geller M. et al., 2017).

Синергію вітамінів групи В чітко підтверджено в експериментальному дослідженні S.G. Joliva і співавт. (2009), які продемонстрували, що жоден з окремих вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  не виявився таким ефективним в усуненні нейропатичного болю та відновленні функцій нервів у щурів зі штучно індукованою діабетичною нейропатією, як комбінація усіх 3 нейротропних вітамінів.

## Висновки

Вітаміни  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  мають різні функції у нервовій системі, спільно беручи участь у підтримці нормальних її функцій за рахунок різних біохімічних механізмів дії. Ці нейротропні вітаміни можуть ефективно використовуватися для лікування периферійної нейропатії. Узагальнюючи основні механізми дії, вітамін  $B_1$  є кофактором у метаболізмі глюкози, забезпечує енергію для синтезу нуклеїнових кислот, нейротрансмітерів і мієліну, а також є антиоксидантом. Вітамін  $B_6$  функціонує як кофермент у синтезі допаміну, серотоніну та ГАМК і є нейропротектором за рахунок балансувального впливу на глутаматергічну систему. Провідна роль вітаміну  $B_{12}$  у цьому контексті – синтез мієліну, отже, сприяння регенерації периферійних нервів.

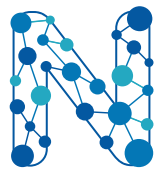
Біохімічна синергія вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  робить комбінацію цих сполук багатообіцяльним лікувальним і нейропротекторним засобом для пацієнтів із периферійними нейропатіями, а також деякими хворобами ЦНС.

Препарат Нейробіон (фармацевтична компанія Dr. Reddy's Laboratories, Індія) – комплекс нейротропних вітамінів групи В, представлений у формі таблеток, вкритих оболонкою, або розчину для ін'єкцій. В 1 таблетці Нейробіону міститься 100 мг вітаміну  $B_1$ , 200 мг вітаміну  $B_6$  та 200 мкг вітаміну  $B_{12}$ , а в 1 ампулі – 100 мг вітаміну  $B_1$ , 100 мг вітаміну  $B_6$ , 1 мг вітаміну  $B_{12}$ . Нейробіон показаний при неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів групи В. За рахунок синергії складників застосування Нейробіону допомагає лікувати периферійні нейропатії та хвороби ЦНС, полегшувати нейропатичний біль.

Підготувала Лариса Стрільчук

Список літератури знаходиться в редакції.

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб. В усіх згадках у матеріалі комплексу вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$  мається на увазі виключно їх застосування при В-дефіцитних станах, згідно з інструкцією до медичного застосування препарату Нейробіон (інформацію про який також наведено в супутньому інфоблоці, див.). NB-02.05.2024-Rx2-7.1 ч.1.



# НЕЙРОБІОН

Dr.Reddy's

## СИНЕРГІЯ ВІТАМІНІВ ДЛЯ ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ\* ОРИГІНАЛЬНИЙ ВІТАМІННИЙ КОМПЛЕКС З ЄВРОПИ<sup>1,2</sup>

\*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 «синергією» мається на увазі допомога до аналітиків для вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , також ефект сприяння регенерації нервових клітин при неврологічних захворюваннях, викликаних дефіцитом вітамінів групи В.

1. Доступно за веб-адресою, 10.2019: <https://www.pneuwire.com/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 А11D В. Препарати вітаміну  $B_1$  в комбінації з вітаміном  $B_6$  та/або вітаміном  $B_{12}$ . СКЛАД: 1 таблетка містить тіаміну дисульфід (вітамін  $B_1$ ) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін  $B_6$ ) 200 мг, ціанокобаламіну (вітамін  $B_{12}$ ) 240 мкг. ФАРМАКОДИНАМІКА. Застосування вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  у ряді больових моделей і щурів показало антиноцицептивну активність із переважно ефективною такою комбінацією над прийомом окремих компонентів. ПОКАЗАННЯ. Неврологічні захворювання, викликані дефіцитом вітамінів групи В.

**Витяг з інструкції для медичного застосування препарату: НЕЙРОБІОН (розчин для ін'єкцій).** Код АТС А11D В. Препарати вітаміну  $B_1$  в комбінації з вітаміном  $B_6$  та/або вітаміном  $B_{12}$ . СКЛАД: 1 ампула (3 мл) містить тіаміну гідрохлориду (вітамін  $B_1$ ) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін  $B_6$ ) 100 мг, ціанокобаламіну (вітамін  $B_{12}$ ) 1 мг. ФАРМАКОДИНАМІКА. Терапевтичне застосування вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  та  $B_{12}$  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  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$ . ПОКАЗАННЯ. Неврологічні захворювання, спричинені недостатністю вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$  тяжкого ступеня, що не може бути усунуто 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  $B_1$  протипоказаний при алергічних захворюваннях. Вітамін  $B_6$  протипоказаний при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін  $B_{12}$  протипоказаний при еритремії, еритроцитозі, тромбоцитозі. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. З боку нервової системи, травного тракту, імунної системи, інші. РП № UA/5409/01/01. Наказ МОЗУ України від 01.10.2021 № 2128. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ВИРОБНИК. Мерк Хелска КеА, Німеччина; СЕНЕКСІ НС, Франція. Завантажено: ПІ енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина. Представлено в Україні «Др Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія.

**Інформація про лікарський засіб, 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», Столице шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +38044923173. NB-02.05.2024-Rx2-7.1 ч.2

