

Ефективність комплексу вітамінів групи В в терапії болю у спині

А.Р. Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Анотація. У статті розглянуті питання ефективності нейротропних вітамінів групи В при лікуванні хворих із болем у спині. Препаратом, що містить ефективну комбінацію лікувальних доз нейротропних вітамінів групи В, є Мільгама®, ампули і таблетки, ефективність якого щодо зменшення проявів неврологічних захворювань із больовим синдромом підтверджена результатами численних досліджень.

Ключові слова: біль у спині, больовий синдром, нейропатичний біль, неспецифічний біль у спині, вітаміни групи В, Мільгама®.

Проблема болю у спині: епідеміологія, етіологія та патофізіологія

Біль у спині — одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у розвинених країнах, з якою пов'язано до 6% всіх прямих витрат на лікування, 18% причин інвалідизації та 15% загального числа днів непрацездатності [1]. За оцінками, біль у спині знаходиться на 2-му місці серед причин непрацездатності, поступаючись лише суглобовому болю. Щорічно хоча б один епізод болю у спині відчуває кожна п'ята людина, при цьому у половині хворих спостерігається спонтанне зникнення болю протягом 1 тиж, у $\frac{3}{4}$ — в термін до 1 міс, у 90% больовий синдром минає за 6 тиж, а у кожного 10-го пацієнта захворювання стає хронічним [2].

З патофізіологічної точки зору, традиційно прийнято розділяти больовий синдром на три типи: ноницептивний, який виникає при безпосередньому пошкодженні тканин, нейропатичний, що розвивається при пошкодженні, що зачіпає соматосенсорну систему, та дисфункціональний, формування якого відбувається внаслідок нейродинамічних порушень у центральній нервовій системі (ЦНС). Однак найчастіше біль носить змішаний характер та поєднує різні типи болю. Говорячи про біль у спині з неврологічної точки зору, виділяють:

- специфічний біль, який пов'язаний з конкретним пошкодженням (м'язів, фасцій, сухожиль), остеоартрозом, остеопопозом, а також компресією спинномозкового корінця;
- неспецифічний біль або скелетно-м'язовий біль, що не має визначеної і очевидної патологоанатомічної причини (перелом хребта, інфекція, спондилоартропатія та ін.).

Сучасні дані свідчать, що неспецифічний біль у спині є найпоширенішим типом больового синдрому, частота якого становить понад 80% серед пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою в амбулаторії з приводу больових синдромів [3] (табл. 1). Причиною неспецифічного болю у більшості пацієнтів є дегенеративні зміни міжтілового і дуговідросткових суглобів, суглобових сумок, періартикулярних тканин, а також місця прикріплення м'язів. При цьому із усіх неврологічних больових синдромів найчастіше виникає біль у нижній ділянці спини (БНДС) — больовий синдром, що локалізується між горизонтальною лінією, проведеною через остистий відросток першого поперекового хребця і сідничними складками. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота БНДС у розвинених країнах сягає 40–80%, а показник щорічної захворюваності становить 5%. Основною причиною розвитку БНДС є дегенеративно-дистрофічні зміни хребта — остеохондроз і спондилоартроз — захворювання, що характеризуються проявами дегенеративних змін міжхребцевих дисків і суглобів із подальшим залученням у патологічний процес зв'язок, м'язів, сухожиль, фасцій, спінальних корінців і спинномозкових нервів. Діагноз неспецифічного БНДС встановлюють при відсутності «червоних прапорців» — ознак, що насторожують відносно специфічних причин болю у спині, радикулопатії або поперекового стенозу (табл. 2).

Таким чином, багатофакторна етіологія і відсутність чіткого джерела больового синдрому зумовлюють труднощі терапії болю у спині. Важливість концепції змішаного болю обумовлена тим, що симптоматичне лікування потребує мультимодального терапевтичного підходу з різними фармакологічними цілями терапії [4].

Сучасні напрямки лікування болю у спині

Проблема лікування болю, незважаючи на всі сучасні розробки, залишається актуальним питанням для фахівців, які здійснюють менеджмент пацієнтів цієї групи. У міжнародних і вітчизняних рекомендаціях зазначено, що лікування болю у спині має бути комплексним і включати інформування пацієнта про сприятливий прогноз захворювання, рекомендацію зберігати активний спосіб життя і використовувати ресурси фармакотерапії (табл. 3).

НПЗП є рекомендованими препаратами 1-ї лінії, показаними до застосування у пацієнтів із гострим/хронічним неспецифічним болем у спині. При гострому високоінтенсивному больовому синдромі можливе короточасне застосування комбінації НПЗП і міорелаксанта [5]. Однак у рутинній практиці у клініцистів часто виникають певні труднощі при менеджменті пацієнтів із болем у спині, які насамперед пов'язані з:

Таблиця 1 Класифікація неспецифічного БНДС

Скелетно-м'язовий БНДС	
Біль	Тривалість, тижнів
Гострий	<4
Підгострий	4–12
Хронічний	>12

Таблиця 2 Опитувальник для виявлення ознак специфічного захворювання («червоні прапорці»)

«Червоні прапорці» при неспецифічному БНДС	
Фактор	Характеристика
Вік	<18 або >50 років
Анамнез	Нещодавня травма в анамнезі Онкологічне захворювання Наявність інфекційного або системного запального захворювання Тривалий прийом глюкокортикостероїдів Наркоманія, ВІЛ-інфекція, імуносупресивне захворювання Зменшення маси тіла та лихоманка нез'ясованої етіології
Характер локалізації больового синдрому	Прогресуючий біль, який полегшується у спокої («немеханічний біль») Поширення болю в грудну порожнину, промежину, пряму кишку, живіт або піхву Зв'язок болю з дефекацією або сечовипусканням

Таблиця 3 Фармакологічні препарати, показані при терапії болю у спині

Фармакотерапія болю у спині	
Гострий біль	Хронічний біль
<ul style="list-style-type: none"> • НПЗП • Анальгетики • Міорелаксанти • Опіоїди • Бензодіазепіни • Антikonвульсанти (габапентин, прегабалін) • Вітаміни групи В 	<ul style="list-style-type: none"> • Трициклічні антидепресанти або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну • Анальгетики/міорелаксанти • Антikonвульсанти (габапентин, прегабалін) • Хондропротектори • Вітаміни групи В

НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати.

- недостатньою ефективністю НПЗП в середніх терапевтичних дозах;
- розвитком побічних ефектів при застосуванні НПЗП, особливо у високих терапевтичних дозах або при тривалому прийомі (>7 днів);
- наявністю протипоказань для додавання міорелаксанту до НПЗП або розвитком побічних ефектів [6].

Відповідно всі ці клінічні випадки потребують пошуку нових, більш ефективних та безпечних, варіантів фармакологічного лікування болю у спині, одним з яких є застосування вітамінів групи В: тіаміну (вітаміну В₁), піридоксину (вітаміну В₆) та ціанокобаламіну (вітаміну В₁₂), ефективність та безпека яких як у монотерапії, так і в комбінації з НПЗП, підтверджена результатами численних досліджень. Так, результати нещодавнього систематичного огляду та метааналізу, в який включено 5 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1108 дорослих пацієнтів із болем у попереку, продемонстрували, що комбінована терапія диклофенаком разом із вітамінами групи В є більш ефективною щодо анальгезивного ефекту порівняно з монотерапією диклофенаком при лікуванні гострого болю у попереку [7]. Результати іншого систематичного огляду продемонстрували, що застосування вітаміну В₁₂ та його комбінації з іншими вітамінами ефективно зменшує вираженість постгерпетичної невралгії та периферичної нейропатії [8]. Таким чином, сьогодні препарати цієї групи через їх специфічний вплив на функцію нервової системи мають дуже широкий спектр застосування, основними точками фармакологічної дії яких є захворювання, які супроводжуються больовим синдромом, порушеннями трофіки периферичних нервів і потребою у їх посиленій регенерації, включно з полінейропатією (діабетична, алкогольна), нейропатією, невритом, невралгією та іншими неврологічними захворюваннями різного генезу.

Фізіологія вітамінів групи В

Роль вітамінів групи В у функціонуванні клітин є надзвичайно важливою, оскільки вони діють як коферменти в широкому спектрі катаболічних та анаболічних ферментативних реакцій, ефекти яких тісно взаємопов'язані і особливо значимі для функціонування нервової системи, включаючи виробництво енергії, синтез і відновлення ДНК або РНК, синтез численних медіаторів та інших нейрохімічних і сигнальних молекул [9].

Вітамін В₁ впливає на функцію нервової системи, виступаючи коферментом в реакціях окисного декарбоксілювання альфакетоглутарової і піровиноградної кислот, бере участь в процесах синтезу білків і механізмах регенерації пошкодженої нервової тканини, регулює білковий і вуглеводний обмін в клітині, впливає на проведення нервового імпульсу, сприяє розвитку анальгезивного ефекту (рис. 1). Один із основних напрямків діяльності тіаміну полягає у забезпеченні біохімічних етапів в пентозофосфатному шляху, внаслідок чого він опосередковано необхідний для енергоємного синтезу нуклеїнових кислот, нейромедіаторів та мієліну [10]. Вітамін В₆ бере участь в реакціях декарбоксілювання і трансамінування амінокислот в різних тканинах, в синтезі нейромедіаторів та мієліну, підтримує синтез транспортних білків в нервах, а також контролює збудливість глутамату та мета-

болізм нейронів (рис. 2, а, б). Основна функція коферментних форм вітаміну В₁₂ полягає у перенесенні метильних груп та іонів водню, завдяки чому він відіграє важливу роль в амінокислотному і білковому обміні. Кобаламін бере участь також в процесах синтезу холіну, метіоніну, креатиніну і дезоксирибонуклеотидів (рис. 3).

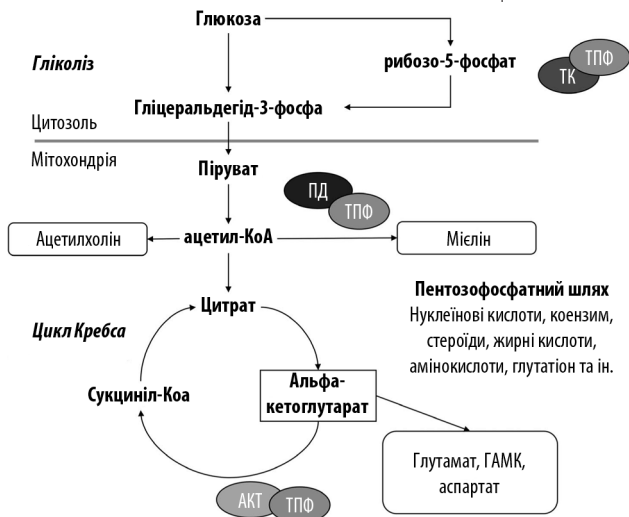
Враховуючи такий специфічний вплив вітамінів групи В на функцію нервової системи, стає зрозумілим, що вони відіграють важливу роль у функціонуванні як ЦНС, так і периферичної нервової системи (ПНС), та є важливою складовою терапії при широкому спектрі запальних та/або дегенеративних захворювань нервів, а також опорно-рухового апарату. І хоча на клітинному рівні біохімічні механізми вітамінів ідентичні, фенотипові прояви на різних рівнях нервової системи відрізняються. Так, у ЦНС (головний та спинний мозок) основною з ключових ролей нейротропних вітамінів групи В є їх вплив на метаболізм фолієвої кислоти та гомоцистеїну. Відповідно, їх дефіцит асоціюється з накопиченням гомоцистеїну, який забезпечує нейротоксичну дію. У ПНС вітаміни групи В сприяють підтримці оптимального функціонування нервів, відповідно, їх дефіцит може призвести до розладів периферичних нервів. Окрім того, сучасні дані також свідчать про той факт, що вітаміни групи В відіграють певну роль у регенерації нервів при їх пошкодженні. Так, результати попередніх досліджень демонстрували, що застосування вітамінів групи В супроводжується зменшенням вираженості симптомів нейропатії та полінейропатії у різних груп пацієнтів [11, 12]. Ці висновки підтверджуються результатами нещодавнього дослідження М. Nakim та співавторів (2018), в якому продемонстровано, що застосування вітамінів групи В у пацієнтів із неврологічними захворюваннями асоціювалося із зменшенням вираженості симптомів, включно з больовим синдромом, парестезією, онімінням та ін. [13]. Результати іншого дослідження продемонстрували, що вітаміни групи В є ефективною стратегією лікування при діабетичній нейропатії [14].

Окрім того, результати попередніх досліджень також демонстрували, що комбінація вітамінів В₁, В₆, В₁₂ є більш ефективною стратегією лікування неврологічних захворювань, оскільки демонструє вищу ефективність, ніж монотерапія, що пов'язано з їх синергічними властивостями, тобто нейротропні вітаміни діють спільно, і жоден з них не може замінити інший. При цьому синергічна функція вітамінів при неврологічних захворюваннях обумовлена біохімічним впливом кожного вітаміну: В₁ виступає в ролі антиоксиданта, В₆ — нейротропного, а В₁₂ відіграє мієлорегенеруючу роль (табл. 4). Ці висновки узгоджуються з результатами нещодавнього систематичного огляду та метааналізу 15 рандомізованих контрольованих досліджень, результати якого продемонстрували, що комбінація вітаміну В₁₂ більш ефективно усуває нейропатичний біль [15].

Таблиця 4 Огляд основних біохімічних механізмів дії вітамінів В₁, В₆ та В₁₂ на нервову систему

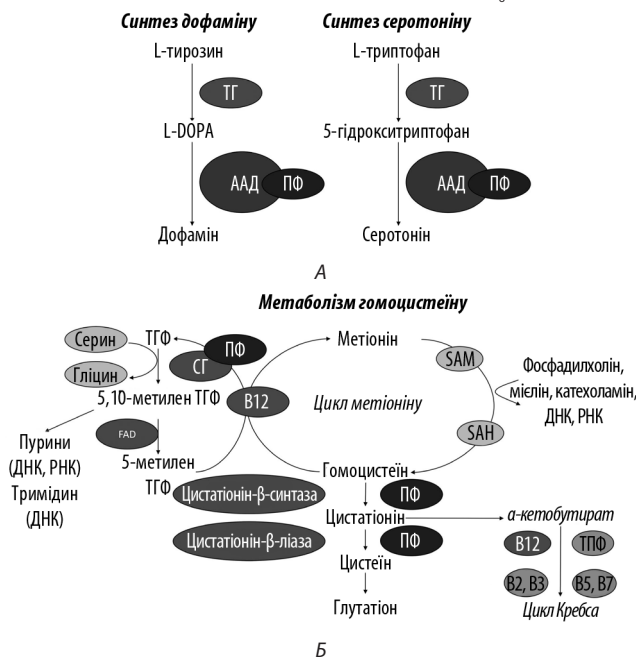
Біохімічний вплив вітамінів групи В на нервову систему			
Вітамін	Процес	Кофермент	Вплив на нервову систему
В ₁ (тіамін)	Гліколіз Пентозофосфатний шлях Цикл Кребса	Піруватдегідрогеназа Транскеталаза Альфа-кетоглутарат	Забезпечує енергією нервові клітини, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот, нейромедіаторів та мієліну
В ₆ (піридоксин)	Метаболізм гомоцистеїну, дофаміну та серотоніну	Серин-гідроксиметилтрансфераза Цистатіонін-β-синтаза/ліаза ААД	Метаболізм амінокислот, нейромедіаторів та ДНК/РНК
В ₁₂ (ціанокобаламін)	Метаболізм гомоцистеїну та метималонілу	Метіонінсинтаза Метилмалоніл-КоА мутаза	Метаболізм жирних кислот, амінокислот, нейромедіаторів, мієліну та ДНК/РНК

Рисунок 1 Біохімічний метаболізм впливу вітаміну B₁



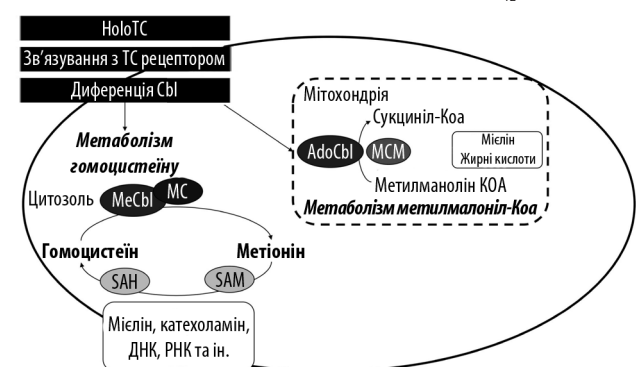
АКТ — альфа-кетоглутаратдегідрогеназа; ТПФ — тіамініпірофосфат; ГАМК — гамма-аміномаєляна кислота; ПД — піруватдегідрогеназа; ТК — транскеталаза.

Рисунок 2 Біохімічний метаболізм впливу вітаміну B₆



ТГ — тирозингідроксилаза; L-DOPA — L-диоксифенілаланін; ААД — ароматична L-амінокислота декарбоксилаза; ПФ — піридоксаль-5-фосфат; ТГФ — тетрагідрофолат; ФАД — флавін-аденіндинуклеотид; СГ — серин-гідроксиметилтрансфераза; SAM — аденозилметіонін; SAH — S-аденозилгомоцистеїн.

Рисунок 3 Біохімічний метаболізм впливу вітаміну B₁₂



НолоТС — комплексзолотрансцобаламіну; ТС — трансцобаламін; Сbl — цобаламін; MeCbl — метилцобаламін; MS — метіонінсінтаза; AdoCbl — аденозилцобаламін; MCM — мутазаметилмалоніл КоА; КоА — кофермент А.

Рекомендації експертів: патогенетична терапія болю у спині із застосуванням нейротропних вітамінів групи В

Протягом багатьох років важливою складовою терапії при широкому спектрі запальних і дегенеративних захворювань нервової системи, а також опорно-рухового апарату, є застосування нейротропних вітамінів групи В, необхідність застосування яких диктується їх високою метаболічною активністю в клітинах ЦНС і ПНС. Беручи участь в численних біохімічних процесах, нейротропні вітаміни виступають в ролі коферментів цілого ряду найважливіших реакцій в нервовій системі, забезпечуючи тим самим її нормальне функціонування, антиоксидантну, анальгезивну та регенеративну дію.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій вітаміни групи В є рекомендованими до застосування препаратами, показаними для терапії як гострого, так і хронічного болю у спині. Так, у рекомендаціях Міністерства охорони здоров'я Словаччини (Ministry of Health of Slovakia) за 2019 р. зазначено, що при вертеброгенному больовому синдромі поряд із застосуванням анальгетиків показано призначення вітамінів групи В (В₁, В₆, В₁₂), які сприяють скороченню тривалості застосування інших знеболювальних препаратів шляхом їх підтримувального знеболювального ефекту, можуть сприяти зниженню частоти рецидивів та є ефективними в профілактиці хронічних больових вертеброгенних синдромів [16]. Ці рекомендації узгоджуються з гайдлайном Болгарського товариства неврологів 2018 р., відповідно до якого при лікуванні мононевритів та мононейропатій рекомендованим є призначенням вітамінів групи В [17]. У 2021 р. вийшли Російські оновлені рекомендації щодо діагностики та лікування неспецифічного болю у спині та дискогенної попереково-крижової радикулопатії, в яких комплекс вітамінів групи В (В₁, В₆ та В₁₂) може бути призначений з метою зменшення вираженості больового синдрому [18, 19].

Таким чином, наявні дані свідчать, що нейротропні вітаміни В₁, В₆ і В₁₂ мають різні нейроспецифічні функції в нервовій системі, відповідно, вони є важливими компонентами для підтримки нормального функціонування нервової системи завдяки різним біохімічним способам дії, особливо як коферменти, але також і поза ними, і можуть ефективно використовуватися в комбінації для лікування болю у спині. Окрім того, відповідно до їх синергічної та потенціуючої дії комбіновані препарати є більш ефективними.

Мільгама®: ефективна комбінація нейротропних вітамінів групи В

Препарат, що містить ефективну комбінацію лікувальних доз нейротропних вітамінів групи В, є Мільгама®, таблетки («Вьорваг Фарма», Німеччина), 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Особливість препарату Мільгама®, таблетки полягає у тому, що до його складу входить жиророзчинна форма вітаміну В₁ — бенфотіамін, який порівняно з водорозчинною формою має практично 100% біодоступність, що пояснюється його здатністю пасивно проникати через ліпофільну клітинну мембрану і завдяки своїм особливим властивостям затримуватися в тканинах на більш тривалий період, зумовлюючи пролонговану лікувальну дію.

Крім того, актуальним препаратом в арсеналі лікарів є також Мільгама®, ампули, 1 мл якого містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг. Мільгама®, ампули має низку переваг, включно з наявністю у складі стабілізатора (калію гексаціаноферату III), який, на відміну від ціаніду калію (що міститься в багатьох комбінованих препаратах вітамінів групи В у формі розчину для ін'єкцій), значно менше виділяє ціанід-іони і, відповідно, є більш безпечним для пацієнтів. По-друге, до складу препарату також входить анестетик лідокаїн, завдяки чому ін'єкції є безболісними, що є вкрай важливим аргументом на користь підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

Список використаної літератури/References:

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159): 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Balague F, Mannion A.F., Pellisé F. et al. (2012) Non-specific low back pain. *Lancet*, 379(9814): 482–491. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
3. Matrosov D.N., Galushko E.A., Erdes Sh.F. (2009) Epidemiology of low back pain in outpatient practice. *Pain*, 4(25): 23–28. (In Rus.).
4. Nava-Mesaa M.O., Aispuru Lanche G.R. (2021) Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. *Semmergen*, 51138-3593(21)00065-4. doi: 10.1016/j.semserg.2021.01.010.
5. Parfenov V.A., Gerasimova O.N. (2017) Causes, diagnosis and treatment of nonspecific lumbalgia: myths and reality. *Med. sovet*, 10: 54–58. DOI:10.21518/2079-701X-2017-10-54-58
6. Kamchatnov P.R. (2016) Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatr.*, 116(10): 28–33.
7. Carlos-Alberto C.O., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. et al. (2020) Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis, *Pain Med.*, 21(4): 766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>
8. Julian T., Syeed R., Glasgow N. et al. (2020) B₁₂ as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(8): 2221. <https://doi.org/10.3390/nu12082221>
9. Pilipovich A.A. (2020) The use of B-vitamin group in the practice of a neurologist. *Consilium Medicum*, 22(9): 82–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200438
10. Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. (2019) B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci. Therapeutics*, 26(1): 5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>
11. Nedeljkovic P., Zmijanac D., Draskovic-Pavlovic B. et al. (2017) Vitamin B complex treatment improves motor nerve regeneration and recovery of muscle function in a rodent model of peripheral nerve injury. *Arch. Biol. Sci.*, 69(2): 361–368.
12. Rizvi A., Ahmad A., Rizvi Z. (2013) Efficacy of combination of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ in management of diabetic peripheral neuropathy. *Pak. J. Med. Sci.*, 7: 801–804.
13. Hakim M., Kurniani N., Pinzon R.T. et al. (2018) Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B₁, B₆ and B₁₂: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J. Med. Sci.*, 9(1): 32–40.
14. Karaganis S., Song X-J. (2021) B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J. Clin. Pharm. Ther.* doi: 10.1111/jcpt.13375
15. Sawangjit R., Thongphui S., Chaichompu W. et al. (2020) Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Altern. Complement. Med.*, 26(12): 1117–1129. doi: 10.1089/acm.2020.0068
16. Lisy L. (2019) Racionálna farmakoterapia vertebrogénnych bolestí (<http://www.herba.sk/prezentacie/2019/2019-ml-66-vertebro-herba/2019-ml-66-vertebro-herba.html#1>).
17. Milanov I., Bozhinova V. (2018) Pharmacotherapeutic guide for the treatment of neurological diseases (<http://www.bgpharma.bg/userfiles/files/farmakoterapruk-7.2.2018.docx>).
18. Russian Interregional Society for the Study of Pain (2021) Diagnostics and treatment of discogenic lumbosacral radiculopathy (https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf) (In Rus.).
19. Russian Interregional Society for the Study of Pain (2021) Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back (https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%BA_%D0%A0%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf) (In Rus.).