

УДК 617.547-031.22-009.7-036.12-07-08:616.8

DOI: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127412

Романенко В.И.

Институт семейной медицины, г. Киев, Украина

Применение В-витаминных комплексов в терапии неспецифической боли в спине

Резюме. Витамины V_p , V_6 и V_{12} играют важную роль в процессах обезболивания и репарации нервов при неспецифической боли в спине. Применение витаминов V_p , V_6 и V_{12} позволяет снизить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков. Неспецифическая боль в спине часто носит смешанный (ноцицептивный и нейропатический) характер. Витамины группы В уменьшают ее выраженность за счет снижения гипервозбудимости нейронов, модуляции натриевых и калиевых каналов, влияния на антиноцицептивные медиаторы (серотонин, ГАМК, опиоиды), ингибирования высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров (например, глутамата) из пресинапсов путем блокады потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов. Дополнительно они повышают синтез белков, необходимых для ремиелинизации и регенерации нервов. В результате уменьшается боль, улучшается подвижность позвоночника и восстанавливается его функциональность. Среди целого ряда препаратов витаминов группы В на украинском фармацевтическом рынке представлен оригинальный В-витаминный комплекс Нейробион® всемирно известной компании «Мерк».

Ключевые слова: витамин V_p ; витамин V_6 ; витамин V_{12} ; боль в спине; ноцицептивная боль; нейропатическая боль

Введение

Боль в нижней части спины является лидирующей причиной инвалидизации во всем мире. Ее определяют как боль в спине от уровня самого нижнего ребра до ягодичной складки, с иррадиацией в нижнюю конечность (то есть с ишиасом) или без нее. Если боль длится более 12 недель, говорят о хронической боли. Распространенность боли в нижней части спины, если учитывать всю длительность жизни людей, составляет 58–84 %. Первый эпизод острой боли наблюдается обычно между 20–40 годами, но в конечном счете у 11 % мужчин и 16 % женщин боль становится хронической. Данному виду боли посвящено 7 % консультаций врачей общей практики, и даже в небольших странах она приводит к потере 4,1 млн рабочих дней в году [1]. Боли в области шейного и грудного отделов позвоночника встречаются реже, чем боль в нижней части спины, но их распространенность

также высока среди населения: в течение всей жизни 22–70 % людей страдают от боли в шее [2], 16–20 % — от боли в груди [3].

В большинстве случаев боль в спине не связана с тяжелой патологией и для ее коррекции (после тщательного неврологического осмотра и обследования пациента) достаточно назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или анальгетиков, физиотерапии и лечебной физкультуры. Однако присоединение нейропатического компонента значительно утяжеляет клиническую картину боли в спине и усложняет подбор адекватной терапии. По данным наших исследований, нейропатический компонент при неспецифической боли в спине у украинских пациентов встречается в 17–80 % случаев (в зависимости от клинического профиля боли) [15, 17]. Хроническая боль в спине часто приводит к снижению качества жизни, ограничивает

профессиональную активность и досуг, снижает функциональные возможности пациентов [17]. Хроническая боль также может вызвать расстройства сна, раздражительность, снижение аппетита и тяжелые физиологические, психологические и социальные последствия [18]. В таких случаях важное место в составе комплексной терапии занимают витамины группы В: тиамин (B_1), пиридоксин (B_6) и цианокобаламин/метилкобаламин (B_{12}). Данные литературы свидетельствуют о том, что витамины группы В вносят вклад в обезболивание и регенерацию нервов при острой и хронической боли в спине [4]. Применение витаминов B_1 , B_6 и B_{12} также позволяет снизить дозу НПВП/анальгетиков [5].

С учетом актуальности темы в данном кратком обзоре будут рассмотрены механизмы действия витаминов группы В при неспецифической боли в нижней части спины, данные выборочных клинических исследований и схема терапии.

Роль витаминов группы В в комплексном лечении неспецифической боли в спине

Установлено, что неспецифическая боль в спине часто носит смешанный характер — ноцицептивный (раздражение болевых рецепторов без повреждения нерва, например за счет воспаления) и нейропатический (боль вследствие повреждения нерва).

Чтобы лучше представить себе механизм действия витаминов группы В, целесообразно разбить проведение болевого импульса на следующие фрагменты:

1. Трансдукция — процесс преобразования первичного повреждающего фактора (механического, термического, химического и др.) в болевой импульс. Этот процесс происходит в окончаниях ноцицепторов.

2. Трансмиссия — процесс проведения возникшего на этапе трансдукции болевого импульса по афферентной дуге, состоящей из 3 нейронов: периферического, спинального, таламокортикального.

3. Модуляция и перцепция. Модуляция — это процесс, при котором болевой импульс модифицируется под влиянием центральных невралгических воздействий. Перцепция — это финальный процесс, при котором трансдукция, трансмиссия и модуляция, взаимодействуя с индивидуальными физиологическими, генетическими, социальными, психологическими, культуральными и другими особенностями личности, создают конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое человеком как боль.

Витамины группы В обладают следующим действием: 1) уменьшают гипервозбудимость нейронов спинномозговых ганглиев, нормализуют в них натриевые токи и открывают АТФ-чувствительные K^+ -каналы; 2) пресинаптически ингибируют высвобождение нейротрансмиттеров (например, глутамата) из первичных афферентных волокон к нейронам задних рогов спинного мозга за счет блокады потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов; 3) увеличивают синтез

и секрецию серотонина и ГАМК, усиливают опиоидергические механизмы, препятствуя проведению боли по спинальным и супраспинальным путям и ее восприятию таламусом. Все перечисленное приводит к тому, что витамины группы В препятствуют проведению болевых импульсов от периферических структур к высшим центрам болевой интеграции, таким как таламус, что клинически выражается в уменьшении боли. В дополнение к этому витамин B_{12} повышает синтез белков, необходимых для ремиелинизации и регенерации нервов. Предполагается, что подобные эффекты будут подтверждены и для остальных витаминов [6].

Витамин B_1 в фармакологических средствах представлен в виде различных производных тиамин: тиамин гидрохлорида, тиамин дисульфида, бенфотиамин, которые отличаются по биодоступности, устойчивости, способности проникать через гематоэнцефалический барьер, способности накапливаться в тканях, скорости преобразования в коферментную форму. В недавно опубликованном исследовании с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии, хемореактивного моделирования было проведено моделирование свойств тиамин дисульфида в сравнении с контрольными молекулами — тиамин гидрохлоридом и бенфотиамином [7]. Установленные различия между ними дополняют существующие представления об этих веществах и помогают определить перспективные направления их клинического применения в неврологии. Было показано, что и молекула тиамин дисульфида, и молекула тиамин гидрохлорида оказывают противовоспалительное действие — могут ингибировать ЦОГ-2 (IC_{50} для тиамин дисульфида — 886 нМ, для тиамин гидрохлорида — 1488 нМ) и 5-липоксигеназу, а также являться антагонистами рецептора B_4 лейкотриена. Антиагрегантное действие было несколько более выраженным (в 1,9 раза) у тиамин дисульфида (IC_{50} — 251 нМ) по сравнению с тиамин гидрохлоридом (513 нМ) за счет более активного подавления аденилатциклазы тромбоцитов и антагонизма к аденозиновому рецептору (25,5 % против 8,49 %). Сравнительное моделирование фармакокинетических параметров указало на несколько более высокую биодоступность тиамин дисульфида по сравнению с тиамин гидрохлоридом у крыс (39,95 против 17,98 %), более высокую проницаемость через мембраны (730 нМ/с против 569,8 нМ/с) и более медленный распад в микросомах печени ($T_{1/2}$ — 2,1 ч против 1,04 ч).

При выборе производного тиамин для лечения той или иной неврологической патологии следует учитывать его способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Так, например, бенфотиамин не поступает в ЦНС и действует преимущественно на периферическом уровне. Поэтому препараты на основе бенфотиамин используются для лечения полинейропатии (преимущественно диабетического генеза). Тиамин дисульфид и тиамин гидрохлорид, напротив, проходят через гематоэнцефалический

барьер, концентрируются в ЦНС и вследствие этого эффективны не только при полинейропатии, но и при восстановлении функции памяти, в том числе при синдроме Корсакова [7].

Данные клинических исследований

Цель цитируемого рандомизированного, двойного слепого, контролируемого параллельно-группового исследования сводилась к тому, чтобы оценить влияние витаминов B_1 , B_6 и B_{12} на успех анальгезии, достигаемый диклофенаком у пациентов с острым люмбаго [8]. В ходе исследования 372 больных на протяжении 7 дней получали дважды в день перорально либо комбинированную терапию диклофенаком 50 мг + тиамин 50 мг + пиридоксин 50 мг + цианкобаламин 1000 мкг ($n = 187$), либо монотерапию диклофенаком 50 мг ($n = 185$). В результате исследования было установлено, что спустя 3 дня лечения статистически достоверно большее количество пациентов в группе комбинированной терапии ($n = 87$, 46,5 %) прекратило лечение вследствие достигнутого успеха по сравнению с монотерапией диклофенаком ($n = 55$, 29 %; $p = 0,0005$). Более того, комбинированная терапия давала более высокие результаты в отношении снижения боли, улучшения подвижности и функциональности. Мониторинг безопасности лечения находился в пределах ожидаемого профиля безопасности диклофенака. Авторы сделали вывод о том, что комбинация диклофенака и витаминов группы В превосходила монотерапию диклофенаком при ослаблении люмбаго спустя 3 дня лечения. Не было обнаружено различий в профиле безопасности между двумя исследуемыми группами [8].

Цель следующего двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования сводилась к тому, чтобы оценить эффективность и безопасность витамина B_{12} в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. В общей сложности 60 пациентов на протяжении двух недель получали три раза в неделю внутримышечно паравerteбрально либо витамин B_{12} 500 мкг, либо плацебо. Спустя 2 месяца наблюдения в группе витамина B_{12} было обнаружено достоверное улучшение по индексу инвалидизации Освестри (Oswestry Disability Index) и визуальной аналоговой шкале (Visual Analogue Scale) по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Был сделан вывод о том, что такая схема применения витамина B_{12} является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими алгоритмами лечения [9].

В одной из работ у пациентов с болью в шейном отделе позвоночника пероральный прием витамина B_{12} в течение 4 недель приводил к ослаблению спонтанной боли, аллодинии и парестезии. Авторы отметили, что увеличение длительности лечения было сопряжено с лучшим обезболивающим действием [10, 11].

В качестве подтверждения эффективности длительного применения высоких доз комплекса вита-

минов группы В (препарат Нейробион®) для ускорения регенерации нервных волокон и восстановления поврежденных нервов можно привести исследование, в котором у 33 пациентов с диабетической полинейропатией применялась ступенчатая терапия Нейробионом® на протяжении 8 недель. Пациентам, находящимся на стационарном лечении, на первой неделе терапии назначали Нейробион® в/м по 1 ампуле 1 раз в сутки, на второй — четвертой неделях Нейробион® применяли по 1 ампуле в/м дважды в неделю, а в остальные дни, когда инъекции не проводились, пациенты применяли Нейробион® по 2 табл. 3 раза в сутки, с 5-й по 8-ю неделю Нейробион® применяли перорально по 2 табл. 3 раза в сутки. Пациентам, которые лечились амбулаторно, в первые 4 недели терапии назначали Нейробион® в/м по 1 ампуле 1 раз в неделю, а в остальные дни, когда инъекции не проводились, пациенты применяли Нейробион® по 2 табл. 3 раза в сутки, с 5-й по 8-ю неделю Нейробион® применяли перорально по 1 табл. 3 раза в сутки. Результаты лечения оценивали путем измерения проводимости по трем крупным нервам нижних конечностей (исходно проводимость была снижена). По окончании курса лечения у всех пациентов было установлено достоверное увеличение проводимости в исследуемых нервах, причем у некоторых пациентов значения проводимости достигали нижней границы нормального уровня [12].

Рекомендуемая схема терапии

Как было отмечено выше, неспецифическая боль в спине часто носит смешанный ноцицептивный/нейропатический характер. При этом острая боль сопряжена с большей выраженностью ноцицептивного компонента, в то время как хроническая боль — с большей выраженностью нейропатического компонента.

Из обзора [13] и исследований, включенных в настоящий обзор, видно, что типичная длительность лечения боли в спине не превышает 2–4 недели. Этой длительности достаточно для борьбы с ноцицептивным компонентом боли. Однако, чтобы преодолеть нейропатический компонент, требующий ремиелинизации и регенерации нервов, необходимо большее время.

Например, в обзоре [13] при различных видах нейропатической боли были приведены следующие схемы лечения: 1) 12 недель ежедневно перорально комбинация витамина B_1 50 мг, витамина B_6 5 мг, витамина B_{12} 1500 мкг вместе с рядом других витаминов; 2) 60 дней ежедневно перорально комбинация витамина B_{12} 3 мкг вместе с другим веществом и витамином; 3) 3 месяца 2 раза в неделю внутримышечно витамин B_{12} 2000 мкг; 4) 6 недель ежедневно перорально витамин B_1 600 или 300 мг; 5) авторы обзора упростили схемы лечения еще трех исследований, сведя их к такой схеме: 4 недели ежедневно подкожно кобаламин 1000 мкг; 6) при хроническом болевом синдроме, когда имеет место присоединение нейропатического

компонента, використовувалась схема ступенчатої терапії, при якій на протязі першої тижня лікування пацієнт застосовує Нейробион® в/м по 3 мл (1 ампула), потім, на другій — четвертій тижнях лікування Нейробион® вводиться по 3 мл в/м двічі в тиждень (наприклад, во вівторок і п'ятницю), а в інші дні тижня приймається в формі таблеток (по 2 таблетки 3 рази в день), на наступному етапі (з 5-ї по 8-ю тиждень) пацієнт приймає Нейробион® тільки перорально по 2 таблетки 3 рази в день [12, 14].

Із зазначених досліджень чітко, що при нейропатичній болю тривалість лікування вітамінами групи В складає 1–3 місяці. Отже, подібні підходи можуть бути застосовані і при хронічній болю в спині.

Серед цілого ряду препаратів вітамінів групи В на українському фармацевтичному ринку представлений оригінальний В-вітамінний комплекс Нейробион® виробництва німецької компанії «Мерк». Розчин для ін'єкцій (3 мл в 1 ампулі) містить тiamин хлорид 100 мг, піридоксин 100 мг, цианокобаламін 1000 мкг; таблетки, покриті оболочкою, містять тiamин дисульфід 100 мг, піридоксин 200 мг, цианокобаламін 240 мкг.

Ураховуючи вищеизложенне, цілорозумно використовувати наступні схеми лікування Нейробионом®.

Острій болювий синдром: стартова терапія 10 днів щодня внутрим'язово по 3 мл (1 ампула), а потім продовжити терапію щодня перорально по 1 табл. 1 раз в день. Загальна тривалість курсу лікування 2–4 тижні.

Хронічний болювий синдром: стартова терапія 10 днів щодня внутрим'язово по 3 мл (1 ампула), а потім продовжити терапію щодня перорально по 1 табл. 1 раз в день. Загальна тривалість курсу лікування 1,5–2 місяці.

Ці дані схеми застосування призначаються в доповнення до базової терапії і можуть бути коректовані виходячи з тяжкості стану пацієнта і клінічного досвіду лікаря при роботі з Нейробионом®.

Таким чином, Нейробион є комплексним препаратом вітамінів групи В з клінічно доведеною ефективністю в лікуванні неспецифічної болю в спині і може рекомендуватися для застосування в неврологічній практиці.

Конфлікт інтересів. Не заявлен.

Список літератури

1. *Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance / Bernstein I.A., Malik Q., Carville S., Ward S. // BMJ. — 2017. — V. 356. — Article ID: i6748.*
2. *Neck Pain: Revision 2017 / Blanpied P.R., Gross A.R., Elliott J.M. et al. // J. Orthop. Sports Phys. Ther. — 2017. — V. 47, № 7. — P. A1-A83.*
3. *Thoracic spine pain in the general population: prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review / Briggs A.M., Smith A.J., Straker L.M., Brag-*

ge P. // BMC Musculoskelet. Disord. — 2009. — V. 10. — Numb. of publ. 77.

4. *B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain / Geller M., Oliveira L., Nigri R. et al. // Vitam. Miner. — 2017. — V. 6, № 2. — Numb. of publ. 161.*

5. *Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study / Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2000. — V. 4, № 3. — P. 53-58.*

6. *Alvarado A.M., Navarro S.A. Complex B vitamins: Physiology and Therapeutic Effect on Pain // American Journal of Pharmacological Sciences. — 2016. — V. 4, № 2. — P. 20-27.*

7. *Хемореактний аналіз молекул тiamина дисульфіда, тiamина гідрохлориду і бенфотіаміна / Громова О.А., Торшин І.Ю., Стаховська Л.В., Федотова Л.Э. // Неврологія, нейропсихіатрія, психосоматика. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 50-57.*

8. *Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study / Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. // Curr. Med. Res. Opin. — 2009. — V. 25, № 11. — P. 2589-2599.*

9. *The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial / Chiu C.K., Low T.H., Tey Y.S. et al. // Singapore Med. J. — 2011. — V. 52, № 12. — P. 868-873.*

10. *Clinical study of methylcobalamin on cervicales / Hanai I.Y., K'Yatsume M. et al. // Drug Therapy. — 1980. — V. 13, № 4. — P. 29.*

11. *Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer / Zhang M., Han W., Hu S., Xu H. // Neural Plasticity. — 2013. — V. 2013. — Article ID 424651.*

12. *Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy / Tong H.I. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1980. — 9 (1). — P. 65-70.*

13. *Gazoni F.M., Malezan W.R., Santos F.C. B complex vitamins for analgesic therapy // Rev. Dor. São Paulo. — 2016. — V. 17, № 1. — P. 52-56.*

14. *Rietbrock N. (Hrsg.) Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine // N. Rietbrock (Hrsg.). — 1990. — Steinkopff. — 124 с.*

15. *Романенко В.І. Валідація національної версії опитувальника DN4 для визначення нейропатичного компоненту болю у пацієнтів з хронічними болювими синдромами попереково-крижової локалізації / В.І. Романенко // Український неврологічний журнал. — 2016. — № 3. — С. 40-45.*

16. *Романенко В.І. Якість життя у пацієнтів з хронічними болювими синдромами попереково-крижової локалізації / В.І. Романенко // Травма. — 2016. — Том 17, № 4. — С. 86-91.*

17. *Романенко В.І. Клінічні профілі пацієнтів із хронічними болювими синдромами попереково-крижової локалізації / В.І. Романенко, І.В. Романенко, Ю.І. Романенко // Травма. — 2016. — Том 17, № 2. — С. 78-85.*

18. *Романенко В.І. Особливості психо вегетативних порушень при хронічному болювому синдромі / В.І. Романенко, І.Ю. Романенко, І.В. Романенко // Український журнал болю. — 2016. — № 1(5). — С. 19-25.*

Получено 10.01.2018 ■

Романенко В.І.

Інститут сімейної медицини, м. Київ, Україна

Застосування В-вітамінних комплексів у терапії неспецифічного болю в спині

Резюме. Вітаміни В₁, В₆ і В₁₂ роблять внесок у знеболювання і регенерацію нервів при неспецифічному болю в спині. Застосування вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ дозволяє знизити дозу нестероїдних протизапальних препаратів та анальгетиків. Неспецифічний біль у спині часто має змішаний (ноцицептивний і нейропатичний) характер. Вітаміни групи В зменшують його вираженість за рахунок зменшення гіперзбудливості нейронів, модуляції натрієвих і калієвих каналів, впливу на антиноцицептивні медіатори (серотонін, ГАМК, опіоїди), пригнічення вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів (наприклад,

глутамату) з пресинапсів шляхом блокади потенціалзалежних Ca²⁺-каналів. Додатково вони підвищують синтез білків, необхідних для ремієлінізації і регенерації нервів. У результаті зменшується біль, поліпшується рухливість і функціональність хребта. Серед різноманітності препаратів вітамінів групи В на українському фармацевтичному ринку представлений оригінальний В-вітамінний комплекс Нейробіон® всесвітньо відомої компанії «Мерк».

Ключові слова: вітамін В₁; вітамін В₆; вітамін В₁₂; біль в області хребта; ноцицептивний біль; нейропатичний біль

V.I. Romanenko

Institute of Family Medicine, Kyiv, Ukraine

Using vitamin B complex for non-specific low back pain

Abstract. Vitamins B₁, B₆ and B₁₂ contribute to the analgesia and regeneration of the nerves in non-specific back pain conditions. It also allows decreasing the dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs/analgesics. Chronic non-specific low back pain is often of mixed nature (nociceptive and neuropathic components coexist). B vitamins reduce pain severity by decreasing the hyperexcitability of neurons, modulating sodium and potassium channels, influencing antinociceptive mediators (serotonin, gamma-aminobutyric acid, opioids), inhibiting the release of excitatory

neurotransmitters (eg, glutamate) from presynapses by blocking potential-dependent Ca²⁺ channels. In addition, they increase the synthesis of proteins that are necessary for nerve remyelination and regeneration. As a result, we have a decrease in pain and increase in mobility and functionality of the spine. In the Ukrainian pharmaceutical market, vitamins B₁, B₆ and B₁₂ are represented by Neurobion®.

Keywords: vitamin B₁; vitamin B₆; vitamin B₁₂; low back pain; nociceptive pain; neuropathic pain