

Фармакотерапевтическая эффективность витаминов группы В у пациентов с болевым синдромом различной этиологии

Ан. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН

Витамины группы В традиционно используются в лечении неврологических больных, при этом не всегда ясно с какой конкретной целью они назначаются и какой эффект от лечения предполагается получить. Наиболее понятным является назначение витаминов при витаминodefицитных состояниях. Однако, интерес к более широкому назначению витаминов группы В пришел из практики. Оказалось, что они способны уменьшить боль. С 1950-х годов их стали рассматривать и использовать как анальгетики [6, 7, 12]. В настоящее время опубликовано более 100 исследований, показавших клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с болевыми синдромами [4, 6, 7, 14, 17, 24, 28].

Хорошо известно, что витамины группы В являются нейротропными и существенным образом влияют на процессы в нервной системе, но никогда раньше витамины всерьез не рассматривались как препараты способные уменьшить боль. Особенно популярны инъекции как отдельных витаминов (B_1 , B_6 , B_{12}), так и их комбинаций. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Популярность витаминов группы В связана и с другими аспектами. Во-первых, это различные осложнения фармакотерапии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Применение НПВП нередко отвергается самими больными из-за побочных эффектов, главным образом, со стороны желудочно-кишечного тракта. Во-вторых, при неэффективности какого-либо препарата приходится назначать одновременно препараты несколь-

ких групп, что увеличивает риск побочных эффектов, а также, как правило, повышает стоимость лечения. В-третьих, у многих пациентов существуют противопоказания к проведению различных обезболивающих физиотерапевтических процедур (электротерапия, магнитотерапия, тепловые процедуры и т. д.).

При этом остаётся не до конца изученным ряд вопросов. Обладают ли витамины группы В анальгетическими свойствами? Каков механизм действия? Насколько безопасна комбинация этих витаминов? Можно ли их сочетать с НПВП при болях? Только в последние годы появились специальные исследования, посвященные изучению этих вопросов [4, 11–13, 16, 17, 19, 25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Витамин B_{12} (цианокобаламин)

С 1950 г. витамин B_{12} стал рассматриваться во многих странах как анальгетик. Из 94 исследований применения витамина B_{12} при болях только в одном не было показано положительного результата. Но все эти работы не соответствовали современным требованиям по проведению исследований [6]. В 2000 г. было проведено первое рандомизированное контрольное исследование внутримышечных инъекций витамина B_{12} при хронических болях в спине. На материале 60 больных в возрасте от 18 до 65 лет показано достоверное уменьшение боли и улучшение двигательных функций [17]. В другом исследовании проводилось сравнение эффективности витамина B_{12} с антидепрессантом нортриптилином в лечении нейропатической боли у 100 пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН). Было отмечено достоверное снижение боли по ВАШ на 3,66 балла в группе пациентов, получавших инъек-

ции витамина В₁₂ по сравнению с группой, получавшей нортриптилин (уменьшение боли на 0,84 балла по ВАШ). Достоверно отмечалось уменьшение парестезий, ощущения жжения и зябкости [27].

Витамин В₁ (тиамин)

По данным большого мета-анализа 13 рандомизированных исследований тиамин при диабетической и/или алкогольной полинейропатиях (741 пациент), проведённых за период 1966–2005 гг., делается вывод о том, что большие дозы этого витамина могут дать кратковременное уменьшение интенсивности боли, парестезий, улучшение температурной и вибрационной чувствительности. Подчеркивается хорошая переносимость витамина В₁. Авторы указывают на слабую доказательную базу и необходимость новых исследований в этом направлении [2].

Витамин В₆ (пиридоксин)

Витамин В₆ наиболее часто используется в лечении боли при туннельных синдромах. Из 14 исследований пиридоксина при синдроме запястного канала в восьми из них получен положительный результат, в других — либо отсутствие эффекта, либо недоказуемый эффект [3]. Однако следует заметить, что пиридоксин в больших дозах может вызывать токсический эффект. В настоящее время для лечения синдрома запястного канала безопасной считается доза 200 мг/сут. При более высокой суточной дозе рекомендуется проводить контроль его концентрации в крови. Риск токсических эффектов (сенсорная нейропатия) возникает при суточной дозе выше 500 мг. В лечении синдрома запястного канала рекомендуют сочетать витамин В₆ с НПВП в течение 3 месяцев [21].

Комплекс витаминов В

Во многих работах подчеркивается, что при лечении боли комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ более эффективна, чем монотерапия каким-либо из этих витаминов [7, 20, 24, 30].

Специальное рандомизированное двойное слепое исследование было посвящено изучению эффективности комбинированного витаминного препарата Нейромультивит (В₁ — 100 мг, В₆ — 200 мг, В₁₂ — 200 мкг) в профилактике рецидивов при болях в спине. Препарат применялся по 1 таблетке 3 раза в день. По протоколу исследования после окончания терапии острой фазы (не превышающей 3 недели) пациентам проводилось профилактическое лечение в течение 6 месяцев. При проведении исследования под наблюдением находились 59 пациентов, 30 из которых получали лечение препаратом, а 29 — плацебо. В результате было показано, что, несмотря на то, что число пациентов с выраженной болью возросло

в обеих группах, при лечении витаминным препаратом также увеличилось число пациентов без болевого синдрома. Что касается частоты болей, то в группе, получавшей витамины, было отмечено достоверно большее число случаев отсутствия боли на протяжении курса наблюдения [24].

Эффективность комбинированного препарата Нейромультивит для парентерального введения (В₁ — 100 мг, В₆ — 100 мг, В₁₂ — 1 мг) изучалась с помощью ретроспективного анализа 1082 пациентов с различными болевыми синдромами. В 78 % всех случаев лечения был описан положительный результат. У больных с полинейропатиями положительный результат получен в 86 % случаев. У пациентов с болями в спине в 45 % терапевтический эффект был оценен как хороший и очень хороший. У 47 % пациентов этой группы констатировано значительное улучшение или умеренное постепенное улучшение. Переносимость препарата была оценена врачами как «хорошая» и «очень хорошая». Было показано, что рекомендуемый диапазон доз витаминов В₁, В₆ и В₁₂ либо не приводит к развитию нежелательных явлений, либо их выраженность незначительна. Авторы делают вывод о том, что в острых случаях внутримышечные инъекции в ампулах следует делать один раз в день, при менее тяжёлых состояниях или во время периода реабилитации рекомендуется только одна инъекция два или три раза в неделю. Не вызывает сомнений, что регулярные инъекции препарата способствуют положительному настрою пациента на терапию, что позволяет осуществлять полноценный лечебный процесс. Этот момент имеет значение с точки зрения лучшего понимания врачом особенности течения болезни при проведении данного лечения. В работе подчеркивается, что несмотря на существование различных точек зрения, в настоящее время использование витаминов группы В можно считать успешным методом лечения целого ряда нейропатий и болей в спине [20].

Витамины группы В и НПВП

По данным ряда клинических исследований, длительность терапии болевых вертебральных синдромов может быть уменьшена за счёт применения комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ и диклофенака, вместо проведения монотерапии диклофенаком. Кроме того, при проведении указанной комбинированной терапии может быть достигнут более выраженный анальгезирующий эффект. Для проверки этой гипотезы в 1990 г. было проведено сравнение клинической эффективности диклофенака (25 мг) и комбинированного препарата, в состав которого были включены диклофенак (25 мг), витамин В₁ (50 мг), В₆ (50 мг) и В₁₂ (0,25 мг) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в которое были

включены 418 пациентов [4]. Все пациенты получали по 2 капсулы препарата 3 раза в сутки не более 2-х недель. В случае полного прекращения боли терапия заканчивалась через 1 неделю. Данные, полученные при анализе 376 пациентов, были расценены как подходящие для статистической обработки. 53 из 184 пациентов, получавших комбинированную терапию, и 48 из 192 пациентов, леченных только диклофенаком, могли прекратить приём препарата в связи с существенным уменьшением боли после одной недели лечения. Различия, полученные в пользу комбинации диклофенака и витаминов группы В, были статистически значимыми у пациентов с тяжелыми болями на момент начала лечения. Различия по нежелательным явлениям в сравниваемых терапевтических группах были недостоверными. В результате проведенного клинического исследования получены доказательства большей эффективности комбинированной терапии диклофенаком + витаминами группы В, чем при использовании одного диклофенака для лечения болевого вертебрального синдрома [4]. Идентичные результаты были получены ещё в нескольких клинических исследованиях у пациентов с дегенеративными заболеваниями на уровне поясничного отдела позвоночника [14, 16, 28]. При этом любопытно отметить, что в исследовании витаминов группы В и диклофенака при экспериментальной боли у здоровых лиц был отмечен анальгезирующий эффект, но он не зависел от витаминов [1].

Согласно результатам крупного многоцентрового исследования, объединившего 400 пациентов, комбинация витаминов группы В + диклофенак характеризовалась тенденцией к большей эффективности. Терапевтический эффект наблюдался в более короткие сроки при использовании комбинации препаратов, чем при лечении одним диклофенаком, при этом результаты комбинированной терапии были лучше. Проведённое исследование также позволяет сделать вывод о том, что различия могут быть более отчётливыми при лечении только пациентов с выраженным или чрезвычайно выраженным болевым синдромом, а также при терапии меньшими ежедневными дозами диклофенака [30].

В нашей работе было проведено сравнительное исследование эффективности комбинированного витаминного препарата Нейромультивит в ампулах и диклофенака (75 мг/сут внутримышечно) в лечении острых болей в нижней части спины у 90 больных (три группы по 30 пациентов). Одна ампула препарата содержала В₁ (100 мг), В₆ (100 мг), В₁₂ (1000 мкг). Курс лечения составил до 14 дней. Эффект витаминного комбинированного препарата был сопоставим с эффектом диклофенака, однако побочные явления были более выражены при монотерапии диклофенаком. Комбинация диклофенака с витаминами была досто-

верно более эффективной, чем монотерапия диклофенаком или комплексом витаминов. Показано более быстрое и выраженное снижение боли в первые дни терапии, что очень важно особенно при интенсивных болях. Вполне вероятно, что комбинированная терапия может сократить сроки лечения, а также позволяет обсуждать применение более низких доз НПВП при их сочетании с витаминным комплексом.

Недавно опубликованы результаты крупного двойного слепого рандомизированного исследования, где было установлено, что одновременное назначение комплекса витаминов группы В вместе с диклофенаком у пациентов с острой болью в спине по своей эффективности достоверно превышает эффективность одного диклофенака [18].

В целом, обобщая данные по применению комплекса витаминов группы В с НПВП при болях в спине, можно сделать несколько выводов. Витамины группы В усиливают анальгезию при одновременном их применении с диклофенаком (НПВП). При комбинированной терапии острота боли по субъективному отчёту больных достоверно уменьшается раньше, чем при монотерапии НПВП. При комбинации НПВП с витаминами группы В можно снизить дозу НПВП [4, 14, 28, 30].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нескольких работах подчеркивается, что как комбинация, так и отдельное применение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ обладает анальгезирующим эффектом [5, 8–13, 16, 19, 22, 23, 25, 29].

В экспериментальной работе по изучению эффектов комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ при болях показано ингибирование ноцицептивных ответов, вызванных формальдегидом, не меняющееся после введения налоксона. Выдвинуто предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [8]. В другой работе показано, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина — главных «антиноцицептивных» нейромедиаторов. Кроме того, в эксперименте обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [12]. Инъекции как отдельных витаминов В₁, В₆, В₁₂, так и их комбинации приводили к уменьшению тепловой гипералгезии в эксперименте с лигатурой седалищного нерва и компрессией спинального ганглия [29].

Витамины группы В в сочетании с дексаметазоном, а также витамин В₁₂ усиливают обезболивающее действие при экспериментальной нейропатической боли [5, 9]. Показано уменьшение нейропатической боли у крыс с экспериментальным диабетом [10].

Есть доказательства синергичного эффекта в снижении тактильной аллодинии при одновременном применении витамина В₁₂, тиамин и антиконвульсанта карбамазепина или габапентина [18, 22]. Эти данные важны для понимания механизмов действия препаратов при их одновременном применении у пациентов с нейропатической болью.

Полученные результаты экспериментальных работ в целом свидетельствуют о том, что витамины группы В обладают определёнными анальгетическими свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нормальном и разнообразном питании поступления витаминов в организм вполне достаточно, чтобы предотвратить какой-либо витаминдефицит. Есть две группы нарушений, при которых витаминотерапия безоговорочно показана. Первая: витаминдефицитные состояния (бери-бери, пеллагра, алкоголизм, мальабсорбция, муковисцидоз и др.). Вторая: генетические дефекты метаболизма витаминов. При этом обе эти группы витаминдефицитных состояний составляют очень небольшую часть среди всех назначений витаминных препаратов [15]. В практической деятельности витамины группы В чаще всего назначаются как адьюванты при состояниях, не сопровождающихся дефицитом витаминов: болевые синдромы, психозы, аллопеция, астения, туннельные синдромы. Очень часто при этом достигаются хорошие результаты лечения. С появлением синтетических витаминов стало возможным получить в одной дозе препарата то количество витаминов, которое человек бы получал с пищей в течение года. В этих фармакологических дозах витамины В₁, В₆ и В₁₂ могут вероятно рассматриваться уже как «новые» лекарственные препараты. И возможно, что в этих дозах эти препараты приобретают новые свойства, в том числе и способность уменьшать боль.

В настоящее время продолжают интересны экспериментальные исследования по применению витаминов в качестве активных лекарственных средств для лечения боли. Однако уже сегодня мы можем констатировать, что витамины группы В обладают определёнными анальгетическими свойствами. В этом плане на первом месте стоит витамин В₁₂, затем В₆ и В₁. Комплекс (В₁ + В₆ + В₁₂) обладает более выраженным обезболивающим действием, чем монотерапия В₁, В₆, В₁₂. При лечении острой боли в спине комбинация витаминов группы В с НПВП более эффективна и безопасна, чем монотерапия НПВП.

Литература

1. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled repeated-measures double-blind study // *Neuropsychobiology*. 1995; 31: 3: 156–65.
2. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J., Co H.U., Bautista M.R., Roxas A.A. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; 3:CD004573.

3. Auferio E., Stitik T.P., Foye P.M., Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review // *Nutr Rev*. 2004 Mar; 62: 3: 96–104.
4. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19; 68: 2: 116–20.
5. Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 88–91.
6. Dordain G., Aumaitre O., Eschaliere A., Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature // *Acta Neurol Belg*. 1984 Jan-Feb; 84: 1: 5–11.
7. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr Med*. 1992 Oct 20; 110: 29: 544–8.
8. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15; 421: 3: 157–64.
9. Granados-Soto V., Sánchez-Ramírez G., la Torre M.R., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 92–4.
10. Jolivald C.G., Mizisin L.M., Nelson A., Cunha J.M., Ramos K.M., Bonke D., Calcult N.A. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats // *Eur J Pharmacol*. 2009 Jun 10; 612: 1–3: 41–7.
11. Jurna I., Carlsson K.H., Komen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol // *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19; 68: 2: 129–35.
12. Jurna I., Reeh P.W. How useful is the combination of B vitamins and analgesic agents? // *Schmerz*. 1992 Sep; 6: 3: 224–6.
13. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. 1998 Apr 20; 12: 2: 136–41.
14. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19; 68: 2: 107–15.
15. Lemoine A., Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins // *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989; 30: 129–47.
16. Leuschner J. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice // *Arzneimittelforschung*. 1992 Feb; 42: 2: 114–5.
17. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P., Brancato G., Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May–Jun; 4: 3: 53–8.
18. Mibielli M., Geller M., Cohen J. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov; 25: 11: 2589–99.
19. Mixcoatl-Zecuati T., Quinonez-Bastidas G.N., Caram-Salas N.L., Ambriz-Tututi M., Araiza-Saldana C.I., Rocha-Gonzalez H.I., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008 Jul–Aug; 30: 6: 431–41.
20. Pietrzik K.F., Hages M. Nutzen-Risiko-Bewertung einer hochdosierten B-Vitamintherapie / N Rietbrock (ed) *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine*. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1991; 115–124.
21. Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 // *Can Fam Physician*. 2007 Jul; 53: 7: 1161–2.
22. Reyes-García G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 76–9.
23. Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-García G., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // *Proc West Pharmacol Soc*. 2004; 47: 84–7.
24. Stracke G. Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften Wirbelsäulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Neurobion forte (Vitamin B1, B6, B12) gegen Placebo. In: *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie* / N Zollner et al. (Edtr). Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1988; 169–181.
25. Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology*. 2009 Feb; 110: 2: 387–400.
26. Stracke G., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BEN-DIP): results of a randomised, double blind, placebo controlled clinical study // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov; 116: 10: 600–5.
27. Talaei A., Siavash M., Majidi H., Chehrei A. Vitamin B(12) may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int J Food Sci Nutr*. 2009 Feb; 12: 1–6.
28. Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // *Z Rheumatol*. 1988 Sep–Oct; 47: 5: 351–62.
29. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // *Pain*. 2005 Jul; 116: 1–2: 168–169.
30. Zollner N. et al. (Edtr). *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1988.