



Обзор

Анальгетический потенциал витаминов группы В

О.А. Шавловская✉

АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия

✉shavlovskaya@imsmu.ru

Аннотация

Витамины группы В являются важнейшими кофакторами аксонального транспорта, синтеза нейромедиаторов и многих клеточных метаболических путей. Нейротропные витамины группы В (B_1 – тиамин, B_6 – пиридоксин, B_{12} – цианокобаламин) давно обсуждаются в качестве модуляторов воспаления и боли. Известен обезболивающий эффект нейротропных витаминов группы В при пероральном назначении и парентеральном введении, как в эксперименте на животных моделях, так и в клинической практике. Каждый из витаминов группы В принимает участие в энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, оказывает регулирующее воздействие на трофику и нервную систему. Доказаны синергетические взаимодействия: как внутригрупповая кумуляция эффектов витаминов группы В, так и потенциация действия лекарственных препаратов других групп (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антиконвульсанты) при совместном назначении с витаминами группы В. Витамины группы В подавляют активность провоспалительных медиаторов, регулируют нейромедиаторы ноцицептивной и невропатической боли. Некоторые из этих процессов включают целенаправленную активацию нисходящей системы модуляции боли и специфических внутриклеточных путей, оказывающих противовоспалительное, антиоксидантное и регенерирующее действие на нервную систему. Анальгетическая эффективность витаминов группы В продемонстрирована и в монотерапии, и в комплексной терапии совместно с НПВП при лечении пациентов с болями в нижней части спины, полинейропатией различной этиологии (диабетической, алкогольной, токсической). Эффективность комплекса высокодозных витаминов группы В превосходит эффективность монотерапии одним из витаминов. Витамин B_{12} усиливает антиноцицептивное действие НПВП в большей степени, чем B_1 и B_6 , поэтому в клинической практике рекомендуется использовать комплекс витаминов этой группы. Использование комбинации витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_7 , B_9 , B_{12}) с холином, инозином, парааминобензойной кислотой при хронической боли обосновано, поскольку они воздействуют на патогенетические механизмы формирования боли. Препарат, содержащий комплекс из 11 витаминов группы В, может применяться при хроническом болевом синдроме.

Ключевые слова: боль, болевой синдром, витамины группы В.

Для цитирования: Шавловская О.А. Анальгетический потенциал витаминов группы В. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (8): 72–78. DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00462

Review

Vitamins B analgesic potential

Olga A. Shavlovskaya✉

International Restorative Medicine University, Moscow, Russia

✉shavlovskaya@imsmu.ru

Abstract

B vitamins are the most important cofactors of axonal transport, neurotransmitter synthesis and many cellular metabolic pathways. B vitamins (B_1 – thiamine, B_6 – pyridoxine, B_{12} – cyanocobalamin) neurotropic role has long been discussed as modulators of inflammation and pain. The analgesic effect of neurotropic B vitamins is known for oral administration and parenteral administration, both in animal model experiments and in clinical practice. Each of the B vitamins participates in energy, fat, protein, water-salt metabolism, has a regulating effect on the trophism and the nervous system. Synergistic interactions have been proven: intra-group accumulation of the effects of B vitamins, and potentiation of the action of medicine drugs of other groups (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anticonvulsants) when administered together with vitamins of group B. Vitamins of group B suppress the activity of proinflammatory mediators, regulate neurotransmitters of nociceptive and neuropathic pain. Some of these processes include targeted activation of the descending pain modulation system and specific intracellular pathways that have anti-inflammatory, antioxidant and regenerating effects on the nervous system. The analgesic efficacy of B vitamins has been demonstrated both in monotherapy and in complex therapy together with NSAIDs in the treatment of patients with lower back pain, polyneuropathy of various etiologies (diabetic, alcoholic, toxic). The effectiveness of the complex of high-dose B vitamins exceeds the effectiveness of monotherapy with one of the vitamins. Vitamin B_{12} enhances the antinociceptive effect of NSAIDs to a greater extent than B_1 and B_6 , therefore, in clinical practice it is recommended to use a complex of vitamins of this group. The use of a combination of B vitamins (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_7 , B_9 , B_{12}) with choline, inosine and paraaminobenzoic acid in chronic pain is justified, since they affect the pathogenetic mechanisms of pain formation. Drug, containing a complex of 11 B vitamins, may be used for chronic pain syndrome.

Keywords: pain, pain syndrome, vitamins B.

For citation: Shavlovskaya O.A. Vitamins B analgesic potential. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (8): 72–78 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2024.5.8.00462

Введение

Боль классифицируется как ноцицептивная (вызванная повреждением тканей), невропатическая (вызванная повреждением нервов) и ноципластическая (вызванная повышенной чувствительностью нервной си-

стемы), и все они влияют на принятие решений о диагностике и лечении на всех уровнях [1].

Давно обсуждается роль нейротропных витаминов группы В (B_1 – тиамин, B_6 – пиридоксин, B_{12} – цианокобаламин) как модуляторов воспаления и боли. Вита-

мины группы В регулируют воспалительные медиаторы, нейромедиаторы ноцицептивной и невропатической боли. Некоторые из этих процессов включают целенаправленную активацию нисходящей системы модуляции боли и специфических внутриклеточных путей, оказывающих противовоспалительное, антиоксидантное и регенерирующее действие на нервную систему [2].

Витамины группы В – это группа из 8 водорастворимых витаминов (V_1 – тиамин, V_2 – рибофлавин, V_3 – ниацин, V_5 – пантотеновая кислота, V_6 – пиридоксин, V_7 – биотин, V_9 – фолат, V_{12} – кобаламин), которые являются важнейшими кофакторами аксонального транспорта, синтеза нейромедиаторов и многих клеточных метаболических путей [3, 4].

Известен и доказан обезболивающий эффект витаминов группы В (V_1 , V_6 , V_{12}) как в эксперименте на животных моделях (крысы, мыши), так и в клинической практике при пероральном назначении и парентеральном введении [5, 6]. Эффективность витаминов группы В продемонстрирована у пациентов с болевыми синдромами различного происхождения (боль в нижней части спины, полинейропатия) [7, 8], как их комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [9], антиконвульсантами [10], так и в монотерапии [11].

Механизм действия витаминов группы В

Тиамин (витамин V_1) играет ключевую роль в качестве кофермента в углеводном обмене, который является основным источником энергии для нервных волокон. Тиаминпиридофосфат необходим для подачи пирувата в окислительный энергетический обмен, что в конечном итоге приводит к выработке аденозинтрифосфата [12]. Кроме того, несколько исследований показывают, что он действует как локальный антиоксидант, тем самым защищая нервы от окислительного повреждения. Тиамин отвечает за метаболизм нервных тканей, выработку ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обменах, оказывает регулирующее воздействие на трофику и нервную систему. Разные формы витамина V_1 , такие как тиамин дисульфид, тиамин гидрохлорид, бенфотиамин, обладают противоболевым и противоопухолевым эффектами [13].

Рибофлавин (витамин V_2) в его кофакторных формах флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН) играет фундаментальную роль в энергетическом обмене, антиоксидантном потенциале клеток и метаболических взаимодействиях с другими микроэлементами, включая железо, витамин V_6 и фолиевую кислоту [14]. Активные формы рибофлавина (витамин V_2) необходимы для синтеза ниацина (витамин V_3), пиридоксина (витамин V_6), фолиевой кислоты (витамин V_9) и всех гемовых белков. Витамин V_2 также необходим для глюкогенеза – процесса образования углеводов из белков и жиров. Его антиоксидантный эффект жиз-

ненно важен для клеточного дыхания и функционирования иммунной системы [3]. Витамин V_2 необходим для усвоения остальных витаминов группы В и участвует в широком спектре процессов в организме. Гиповитаминоз рибофлавина неблагоприятно отражается на состоянии естественного иммунитета. Потребность в рибофлавине увеличивается при повышенных физических нагрузках, а также при приеме оральных контрацептивов. Недостаток рибофлавина характеризуется поражением кожного покрова, слизистой оболочки ротовой полости, появляются длительно не заживающие трещины в углах рта, наблюдаются дерматит носогубной складки, общая мышечная слабость и слабость сердечной мышцы, васкуляризация роговицы глаза, конъюнктивит. Выраженная недостаточность рибофлавина вызывает глубокие функциональные и структурные изменения в коре надпочечников, нарушаются процессы синтеза гемоглобина вследствие снижения активности костного мозга (происходит развитие анемии) и обмена железа [15]. Биологическая роль производных рибофлавина, флавиновых коэнзимов – ФМН и ФАД – заключается в их участии в метаболических реакциях других витаминов, в частности V_6 и V_9 [15]. Способствует превращению триптофана в никотиновую кислоту (витамин РР), сохранению целостности эритроцитов. В метаболизме фолатов ФАД-зависимая дегидрогеназа восстанавливает 5,10-метилтетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, следовательно, вместе с витамином V_{12} принимает участие в гемопоэзе. ФМН-зависимая пиридоксалькиназа превращает пиридоксин в активную форму – пиридоксальфосфат, таким образом, опосредованно участвует в реализации противоболевого эффекта [15]. В виде монотерапии применяется внутримышечно при гипо- и авитаминозе V_2 , а также в комплексной терапии кожных заболеваний (при зудящих дерматозах, нейродермитах).

Функциональными кофакторами, полученными из ниацина (никотиновой кислоты, витамина РР, витамина V_3), являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺), его фосфорилированная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺) и их восстановленные формы – НАДФ-Н. Эти кофакторы, вместе именуемые пулом NADPH, тесно связаны со всеми важными биоэнергетическими, анаболическими и катаболическими путями во всех формах жизни. Этот пул также способствует посттрансляционным модификациям белков и генерации вторичных мессенджеров [16]. У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, ниацин увеличивал экспрессию гена и белка адипонектина (гормона, регулирующего катаболизм жирных кислот), а также снижал уровень цитокинов: хемокина MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), интерлейкина-1 β и частоту активированных макрофагов [4]. Никотиновая кислота применяется внутрь, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно) в составе комбинированной терапии болевых синдромов, таких как невропатия лицевого нерва, диабетическая полинейропатия [15].

Широко используемые в качестве пищевых добавок холин (витамин В₄) и его производные (холина альфосцерат, альфа-глицерофосфохолин, холина битартрат, лецитин, цитиколин) являются холинергическими соединениями и назначаются для улучшения памяти и когнитивных функций. Холин является предшественником различных метаболитов, включая нейромедиатор ацетилхолин, мембранные фосфолипиды фосфатидилхолин и сфингомиелин, а также донор метила бетаин [17]. Вследствие низкой гигроскопичности холина битартрат широко используется в пищевых добавках. Донор метила бетаин, производное холина, облегчает цитозольное повторное метилирование гомоцистеина в метионин в реакции, катализируемой ферментом бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазой. Ту же реакцию катализирует метионинсинтаза, которая использует метилкобаламин в качестве кофактора и является витамином В₁₂-зависимым ферментом [18]. В доклинических исследованиях продемонстрирован холинсберегающий эффект добавок с витамином В₁₂, у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ отмечено снижение концентрации холина в крови, что дает обоснование для создания витаминных комплексов, в которых холин (битартрат холина) связан с витамином В₁₂ [17], что опосредованно может реализовать анальгетический эффект.

Пантотеновая кислота (витамин В₅) является незаменимым витамином, поскольку она необходима для синтеза кофермента А (КоА), ключевого кофактора в цикле трикарбоновых кислот и метаболизме жирных кислот [4]. Катаболизм КоА генерирует пантеин, на который действуют ванины, также известные как пантетеиназы, которые генерируют пантотенат и цистеамин, последний из которых усиливает воспаление [4]. Клинически проявления недостаточности пантотеновой кислоты характеризуются различными симптомами, в том числе болезненными чувствительными расстройствами: парестезиями, чувством жжения стоп (синдром «жжения стоп»), головной болью [15].

Пиридоксин (витамин В₆) играет важную роль в метаболизме жирных кислот, углеводов и аминокислот и ключевую роль в производстве энергии в цикле лимонной кислоты. Он участвует в метаболизме аминокислот, одноуглеродных реакциях, гликогенолизе и глюконеогенезе, синтезе гема и образовании триптофана из ниацина (витамин В₃), а также в липидном обмене и гормональном действии и при необходимости обеспечивает дополнительную глюкозу [19]. Недостаточная обеспеченность этим витамином обнаруживается у 50–70% населения России [15]. Для дефицита витамина В₆ характерны среди прочих симптомов болевые чувствительные нарушения (периферические полиневриты, парестезии). Среди других витаминов группы В витамин В₆, фолиевая кислота (витамин В₉) и витамин В₁₂ способствуют метаболизму гомоцистеина и участвуют в метаболизме белков и аминокислот, которые играют важную роль в реализации физической активности во время нагрузки. Среди них фолиевая кислота (витамин В₉) и витамин В₁₂ также являются ключевыми пи-

тательными веществами для восстановления поврежденных клеток и тканей в качестве коферментов для синтеза ДНК, синтеза эритроцитов, метаболизма аминокислот и разложения нечетных цепей жирных кислот, соответственно [19]. Пиридоксин в виде монопрепарата применяется внутрь, внутривенно, внутримышечно или подкожно при гипо- и авитаминозе В₆, в неврологии среди прочих заболеваний, при болевом поражении периферического нерва (радикулите, невралгии и невритах), в дерматологии – при зудящих дерматозах (дерматитах, герпетическом поражении кожи, опоясывающем лишае, нейродермите, псориазе, экссудативном диатезе) [15], реализуя свое анальгетическое действие.

Биотин (витамин В₇) – водорастворимый витамин группы В, который действует как кофактор пяти карбоксилаз. Поскольку биотинзависимые карбоксилазы катализируют необходимые клеточные метаболические функции, считается, что дефицит биотина связан с различными патологическими состояниями [20]. Биотин функционирует как кофермент, необходимый для биологической активности пяти известных биотинзависимых карбоксилаз: ацетил-КоА-карбоксилаз типов I и II, пируват-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы и метилкротонил-КоА-карбоксилазы. Ацетил-КоА-карбоксилаза типа I сосредоточена преимущественно в скелетных мышцах [15]. Среди возможных последствий дефицита биотина наблюдаются мышечные боли. Вероятно, лекарственные препараты, в состав которых входит биотин, могут проявлять обезболивающий противоспазматический эффект.

В кросс-секционном исследовании приняли участие 7387 взрослых иранцев в возрасте 20–70 лет с целью определить потребность в витаминах группы В. В ходе исследования было установлено, что инозитол/инозин (витамин В₈) подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина-1, -12, провоспалительного белка-1α) [21]. Указанный механизм действия (подавление провоспалительных цитокинов) опосредованно проявляется в реализации анальгетического эффекта.

Фолиевая кислота (витамин В₉) участвует в процессах системы кроветворения. Основным клиническим проявлением недостатка фолиевой кислоты является мегалобластная макроцитарная анемия, характеризующаяся появлением в крови больших незрелых кровяных клеток – мегалобластов [15]. Фолиевая кислота играет важную роль в регуляции формирования нервных клеток эмбриона во время беременности, что необходимо для его нормального развития. При совместном применении с фолиевой кислотой (витамин В₉) с витамином В₁₂ увеличивается синтез серотонина и дофамина [22], что особо важно для пациентов с нейропатической и дисфункциональной болью. Фолиевая кислота и метаболически связанные витамины группы В необходимы для производстве S-аденозилметионина –

универсального донора метильной группы, участвующей в продукции нейротрансмиттеров [23].

Парааминобензойная кислота (витамин В₁₀) – один из компонентов фолиевой кислоты [24], необходима для образования интерферона. Представляет собой органическое соединение, промежуточный продукт пути синтеза нуклеиновых кислот и сборки ДНК. Парааминобензойная кислота в составе витаминного комплекса потенцирует анальгетическое действие других витаминов группы В [1].

Кобаламин (витамин В₁₂) – самый крупный и сложный витамин в организме человека. Его структура состоит из корриинового кольца, аналогичного гемоглобину, и хлорофилла [25]. Анальгетический эффект витамина В₁₂, известный с 1950-х годов, проявляется в регенерации нерва, ингибировании фермента циклооксигеназы и других сигнальных путей, передающих боль [25]. Кобаламин необходим в качестве кофактора реакции цитозольной метионинсинтазы и реакции митохондриальной метималонил-КоА-мутаза. Дефицит витамина В₁₂ может проявляться нарушениями в системе кроветворения, полинейропатии [26]. Клинически неврологическая симптоматика проявляется в виде чувствительных нарушений (парестезии, онемение кистей и стоп). Механизмы обезболивающего действия витамина В₁₂ обусловлены ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов, подавлением эктопической активности в задних рогах головного мозга. В одном из систематических обзоров была подтверждена эффективность витамина В₁₂ при нейропатической боли [8].

Синергетические анальгетические эффекты витаминов В₁, В₆, В₁₂

Нейротропные витамины группы В (тиамин, пиридоксин, кобаламин) являются ключевыми звеньями в регенерации периферического нерва, получившего повреждение при воздействии различных факторов (сахарный диабет 2-го типа – СД 2, посттравматическая ишемия, алкоголизм/интоксикация и др.), оказывая антиоксидантное действие и предупреждая разрушение миелиновой оболочки. Применение нейротропных витаминов группы В позволяет избежать формирования периферической нейропатии, направляя процесс валлеровской дегенерации на регенерацию и ремиелинизацию [12]. Высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на клинические проявления сенсорных невропатий [27].

В некоторых исследованиях продемонстрирован синергетический эффект при использовании комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂, что ведет к увеличению выработки норадреналина и 5-гидрокситриптамина и усиливает болеутоляющий эффект [28]. Данные ряда исследований свидетельствуют об антиноцицептивном, антиаллергическом и гипералгезическом эффектах комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂, а также об их синергическом действии с известными анальгетиками [2].

Сочетание витаминов В₁, В₆, В₁₂ способно усиливать антиноцицептивные эффекты неопиоидных анальгетиков в исследовании защитных рефлексов. В эксперименте обнаружено подавление ноцицептивных ответов в зрительном бугре. Анальгетический эффект витаминов группы В в отношении ноцицептивных и нейропатических болевых синдромов происходит за счет следующих механизмов: антиноцицептивный эффект комбинированного воздействия витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов; комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина, главных антиноцицептивных нейромедиаторов [29].

В 2020 г. в одном из проведенных метаанализов по оценке эффективности лечения пациентов (n=1108) с острой болью в нижней части спины продемонстрировано преимущество комбинированной терапии (диклофенак + тиамин + пиридоксин + цианокобаламин) над монотерапией диклофенаком. Комбинированная терапия была связана со значительным сокращением продолжительности лечения (около 50%) по сравнению с монотерапией диклофенаком ($p < 0,00001$) [9].

В одном из исследований продемонстрировано усиление эффекта НПВП (кеторолак 15 мг) при совместном назначении с витаминами группы В по сравнению с монотерапией НПВП (кеторолак 30 мг) у пациенток (n=100; средний возраст 29 лет) с сильной послеоперационной болью (кесарево сечение) [30]. Пик интенсивности боли (5,5 балла по визуальной аналоговой шкале) приходился на 6 ч после процедуры из-за отсутствия остаточного эффекта анестезии. Авторами сделан вывод [30]: комплексная терапия НПВП и витаминами группы В обеспечивает обезболивание у пациентов с выраженным болевым синдромом.

При диагностируемом снижении скорости проведения нервного импульса по миелинизированным Аδ-нервным волокнам, нейропатия уже прогрессирует в течение многих лет. Витамин В₁ является кофактором нескольких ферментов, участвующих в углеводном обмене, что особенно важно при диабетической нейропатии [31]. Бенфотиамин (300 мг/сут) в монотерапии или в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂ в течение периода до 12 нед облегчает симптомы и восполняет дефицит у пациентов (n=40) с СД 2 и диабетической сенсомоторной полинейропатией [32].

У 1/2 пациентов с диабетической полинейропатией анальгетическая фармакотерапия является симптоматической и помогает облегчить выраженность нейропатической боли. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BOND у пациентов с СД 2 (n=60) дана оценка долгосрочных эффектов и влияния тиамина (бенфотиамина) на морфометрические, нейрофизиологические и клинические показатели у пациентов с СД 2 и сенсомоторной полинейропатией легкой и средней степени выраженности. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала бенфотиамин (300 мг 2 раза в сутки), 2-я – плацебо.

Продолжительность исследования составила 12 мес. Авторами получено [33], что при приеме бенфотиамина в дозе 600 мг/сут через 5 нед отмечается улучшение нейропатических симптомов.

Имеются данные о том, что антиноцицептивная активность различных лекарственных препаратов может усиливаться при назначении их в комбинации с витаминами группы В. При исследовании в эксперименте (крысы Wistar) оценивали антиноцицептивные значения витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) в соответствии с теоретической эффективной дозой (30 мг/кг) [28]. Витамины группы В назначали в комбинации с лекарственными препаратами (аторвастатин, правастатин или розувастатин). В ходе исследования было установлено, что на фоне приема витаминов группы В дозы лекарственных препаратов (аторвастатин $1,53 \pm 0,38$, правастатин $6,74 \pm 0,04$, розувастатин $4,26 \pm 0,39$ мг/кг) оказались статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем соответствующие теоретические значения этих лекарственных препаратов ($28,02 \pm 2,20$, $28,17 \pm 2,20$, $29,86 \pm 2,21$ мг/кг соответственно). При комбинированном лечении полученная эффективность была примерно в 18, 4 и 7 раз выше (для аторвастатина, правастатина и розувастатина соответственно), чем можно было ожидать эффект от препаратов по отдельности. Синергетические взаимодействия между витаминами группы В и статинами могут быть обусловлены их различными механизмами действия. Авторами сделан вывод [28]: применение статинов или витаминов группы В по отдельности может обеспечить приемлемый антиноцицептивный эффект, в то время как комбинация витаминов группы В с любым из статинов значительно усиливает эффект.

Комплекс витаминов группы В (B_1 и B_{12}) при заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом (диабетическая полинейропатия), оказывают влияние на центральную нервную систему, синтез и секрецию серотонина в нескольких областях мозга, блокирует метаболические пути, связанные с окислительным стрессом, а также их влияние на путь циклического оксида азота/гуанозинмонофосфата [10]. Синергия витаминов B_1 и B_{12} с антиконвульсантами (габапентином) позволяет уменьшить интенсивность боли.

Некоторые комбинации витаминов группы В продемонстрировали положительное влияние на пролиферацию кератиноцитов и фибробластов через 72 ч. Комбинации витаминов $B_9 + B_{12}$, $B_3 + B_5 + B_6 + B_{10}$, а также $B_3 + B_5 + B_7$ улучшают скорость заживления на 25–30% [34].

Анальгетический эффект витамина B_{12}

Исследования на экспериментальных моделях установили, что витамин B_{12} не только способствует регенерации нервов, но и стимулирует рост аксонов и дифференцировку Шванновских клеток [35]. Также витамин B_{12} усиливает регуляцию нейротрофического фактора головного мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF) и увеличивает скорость нервной проводимости, что может отражать часть процесса регенерации [36],

оказывает анальгетический эффект, уменьшает нейрогенные боли (снижает синтез глутамата в центральной нервной системе) [25, 35].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях продемонстрирован синергетический эффект витамина B_{12} в сочетании с другими обезболивающими препаратами, включая НПВП и опиаты [25]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что витамин B_{12} может функционировать посредством взаимодействия с рецептором капсаицина – транзиторный рецепторный потенциал ванilloида 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1 – TRPV1). TRPV1 – это рецептор, участвующий в обработке боли, реагирующий на тепло, кислоту и капсаицин притоком положительных ионов в клетку, что вызывает ощущение жгучей боли [37]. Витамин B_{12} , по-видимому, уменьшает эффекты TRPV1, уменьшая болевой сигнал. В экспериментальной модели у мышей на фоне витамина B_{12} отмечено снижение тепловой гипералгезии, что связывают с уменьшением притока TRPV1 [37].

Лечение витамином B_{12} в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами значительно улучшает функциональные показатели у пациентов при диабетической полинейропатии [38]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с нейропатической болью (интенсивность боли >7 баллов) вследствие диабетической полинейропатии средней и тяжелой степени назначали антиконвульсант или комбинацию антиконвульсанта с комплексом витаминов группы В курсом 12 нед. Наблюдала 2 группы пациентов: 1-я ($n=123$; возраст от 25 до 71 год; средний возраст $53,6 \pm 9,4$ года) получала прегабалин (300 мг/сут) в монотерапии; 2-я ($n=147$; возраст от 19 до 70 лет; средний возраст $52,5 \pm 10,5$ года) – комбинацию габапентина (900 мг/сут) с витаминами группы В (B_1 – 100 мг, B_{12} – 0,20 мг) [10]. В ходе исследования получено, что снижение интенсивности боли на фоне комбинированной терапии достигалось при дозе габапентина в 300 мг/сут и в той же пропорции, что и при приеме прегабалина в дозе 600 мг (максимальная доза). Данное рандомизированное контролируемое исследование подтверждает экспериментальные данные о синергизме витаминов группы В с габапентином в лечении нейропатической боли. Авторы заключили [10]: назначение витаминов группы В в комбинации с антиконвульсантом позволяет снизить дозу последнего, уменьшая тем самым дозозависимые побочные эффекты антиконвульсанта.

Рекомендации российских научных экспертных сообществ по применению витаминов группы В

Витамины группы В включены Клинические рекомендации Российского общества по изучению боли по диагностике и лечению нейропатической боли (2018 г.). Витамины группы В рассматриваются как средство дополнительной терапии, позволяющее усилить действие препа-

ратов 1-й линии лечения периферической нейропатической боли (уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендаций – В) [39].

Витамин В₁₂ включен в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019 г.), утвержденные Российской ассоциацией эндокринологов, Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии [40].

Витамины группы В (витамин В₁ в комбинации с витаминами В₆ и/или В₁₂, АТХ код: А11ДВ) рекомендуются в дополнение к НПВП при острой неспецифической боли в нижней части спины (уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендаций – А) на основании имеющихся данных об усилении противовоспалительного действия комбинации витаминов группы В и НПВП [41].

Использование комбинации витаминов группы В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₇, В₉, В₁₂) с холином, инозином и парааминобензойной кислотой при хронической боли обосновано, поскольку они воздействуют на патогенетические механизмы формирования боли. Препарат, содержа-

щий комплекс из 11 витаминов группы В, может применяться при хроническом болевом синдроме.

Заключение

При выборе терапии следует принимать во внимание, что эффективность комплекса высокодозных витаминов группы В превосходит эффективность монотерапии одним из витаминов [39]. Комбинация тиамин и пиридоксин нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по нервным волокнам, обеспечивает умеренное анальгетическое действие, влияя, таким образом, на ноцицептивный компонент боли. Витамин В₁₂ усиливает антиноцицептивное действие НПВП в большей степени, чем В₁ и В₆, поэтому в клинической практике рекомендуется использовать комплекс витаминов этой группы. Совместное применение витаминов группы В оказывает кумулятивный обезболивающий эффект.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;397(10289):2082-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
- Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci* 2023;26(3):235-53. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2034242
- Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B vitamins: functions and uses in medicine. *Perm J* 2022;26(2):89-97. DOI: 10.7812/TPP/21.204
- Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B-vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients* 2020;12(11):3380. DOI: 10.3390/nu12113380
- Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):118-23. DOI: 10.17116/jnevro20171179118-123
- Shavlovskaya O.A. Neurotropic effect of B vitamins in the complex treatment of pain syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):118-23. DOI: 10.17116/jnevro20171179118-123 (in Russian).
- Шавловская О.А., Бокова И.А. Комбинированные витаминные препараты в терапии болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(15):10-6. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-15-10-16
- Shavlovskaya O.A., Bokova I.A. Combined vitamin preparations in pain syndrome treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(15):10-6. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-15-10-16 (in Russian).
- Schloss J, Colosimo M. B Vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Oncology Reports* 2017;19(12):76. DOI: 10.1007/s11912-017-0636-z
- Julian T, Syeed R, Glasgow N et al. B12 as a Treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients* 2020;12(8):2221. DOI: 10.3390/nu12082221
- Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Ariza CEA. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2020;21(4):766-81. DOI: 10.1093/pm/pnz216
- Alvarado MA, Navarro AS. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B₁/B₁₂) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:4078695. DOI: 10.1155/2016/4078695
- Шавловская О.А., Бокова И.А. Эффективность витаминов группы В при разных нозологических формах. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(1):40-7. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-1-40-47
- Shavlovskaya O.A., Bokova I.A. Vitamins B effectiveness in different nosological forms. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(1):40-7. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-1-40-47 (in Russian).
- Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *Biomed Res Int* 2021;2021:9968228. DOI: 10.1155/2021/9968228
- Smith TJ, Johnson CR, Koshy R. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2021;1498(1):9-28. DOI: 10.1111/nyas.14536
- McNulty H, Pentieva K, Ward M. Causes and clinical sequelae of riboflavin deficiency. *Ann Rev Nutr* 2023;43:101-22. DOI: 10.1146/annurev-nutr-061121-084407
- Мирошниченко А.Г., Крянга А.А. Фармакология витаминов, их аналогов и антагонистов: учебное пособие. Томск: СибГМУ, 2020. Режим доступа: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3253/1/tut_ssmu-2020-9.pdf
- Miroshnichenko A.G., Kryanga A.A. Pharmacology of vitamins, their analogues and antagonists: a tutorial. Tomsk: SibSMU, 2020. Available at: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3253/1/tut_ssmu-2020-9.pdf (in Russian).
- Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B₃ metabolome. *Biochem Soc Trans* 2019;47(1):131-47. DOI: 10.1042/BST20180420
- Kansakar U, Trimarco V, Mone P et al. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1148166. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148166
- King JH, Kwan STC, Bae S et al. Maternal choline supplementation alters vitamin B-12 status in human and murine pregnancy. *J Nutr Biochem* 2019;72:108210. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.07.001
- Lee MC, Hsu YJ, Shen SY et al. A functional evaluation of anti-fatigue and exercise performance improvement following vitamin B complex supplementation in healthy humans, a randomized double-blind trial. *Int J Med Sci* 2023;20(10):1272-81. DOI: 10.7150/ijms.86738
- Kuroishi T, Sugawara S. Metabolomic analysis of liver from dietary biotin deficient mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2020;66(1):82-5. DOI: 10.3177/jnsv.66.82
- Mahdaviyar B, Hosseinzadeh M, Salehi-Abargouei A et al. Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *J Affective Disorders* 2021;288:92-8. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.055
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic pain in the elderly: mechanisms and perspectives. *Front Hum Neurosci* 2022;16:736688. DOI: 10.3389/fnhum.2022.736688
- McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty N. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc* 2015;74(1):46-55. DOI: 10.1017/S0029665114001554

24. Nara S, Parasher G, Malhotra BD, Rawat M. Novel role of folate (vitamin B9) released by fermenting bacteria under Human Intestine like environment. *Sci Rep* 2023;13(1):20226. DOI: 10.1038/s41598-023-47243-0
25. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician* 2019;22(1):E45-E52. PMID: 30700078
26. Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Кобаламин в комплексной терапии и профилактике когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(3):120-5. DOI: 10.17116/jnevro2021121031120
Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Yu.D. Cobalamin in the complex treatment and prevention of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3):120-5. DOI: 10.17116/jnevro2021121031120 (in Russian).
27. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):39-45. DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31
Kukushkin M.L. Vitamins of group B (B₁, B₆, B₁₂) in complex therapy of pain syndromes. *Russian journal of pain*. 2019;17(3):39-45. DOI: 10.25731/RASP.2019.03.31 (in Russian).
28. Skiold L-CJ, Estefania R-PP, Carolina G-PMP et al. Synergistic interaction between B vitamins and statins to counter nociception in rats. *Drug Dev Res* 2021;82(3):440-7. DOI: 10.1002/ddr.21767
29. Coban O. Several dosage forms containing vitamin B and their use in therapy. B-complex vitamins – sources, intakes and novel applications. *Intech Open* 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/355404735_Several_Dosage_Forms_Containing_Vitamin_B_and_Their_Use_in_Therapy
30. Beltran-Montoya JJ, Herrerias-Canedo T, Arzola-Paniagua A et al. A randomized, clinical trial of ketorolac trometamine vs ketorolac trometamine plus complex B vitamins for cesarean delivery analgesia. *Saudi J Anaesth* 2012;6(3):207-12. DOI: 10.4103/1658-354X.101209
31. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2023;131:72-83. DOI: 10.1055/a-1946-3813
32. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:71-7. DOI: 10.5414/cpp43071
33. Bönhof GJ, Sipola G, Strom A et al. BOND study: a randomised double-blind, placebo-controlled trial over 12 months to assess the effects of benfotiamine on morphometric, neurophysiological and clinical measures in patients with type 2 diabetes with symptomatic polyneuropathy. *BMJ Open* 2022;12(2):e057142. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057142
34. Rembe J-D, Fromm-Dornieden C, Stuermer EK. Effects of vitamin B complex and vitamin C on human skin cells: is the perceived effect measurable? *Adv Skin Wound Care* 2018;31(5):225-33. DOI: 10.1097/01.ASW.0000531351.85866.d9
35. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater* 2017;53:250-9. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.02.004
36. Sun H, Yang T, Li Q et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci* 2012;8:924-30. DOI: 10.5114/aoms.2012.31623
37. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E et al. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve constriction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol* 2015;762:326-32. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.063
38. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK et al. Metaxn in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med* 2013;126:141-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022
39. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian association for the studying of pain. *Russian journal of pain*. 2018;4(58):5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025 (in Russian).
40. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019;24(S1):1-222. DOI: 10.14341/DM221S1
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;24(S1):1-222. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).
41. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1
Musculoskeletal (non-specific) pain in the lower back. Clinical guidelines. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Шавловская Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. восстановительной медицины и медицинской реабилитации, АНО ВО МУВМ. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

Поступила в редакцию: 01.08.2024

Поступила после рецензирования: 08.08.2024

Принята к публикации: 22.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Olga A. Shavlovskaya – Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

Received: 01.08.2024

Revised: 08.08.2024

Accepted: 22.08.2024