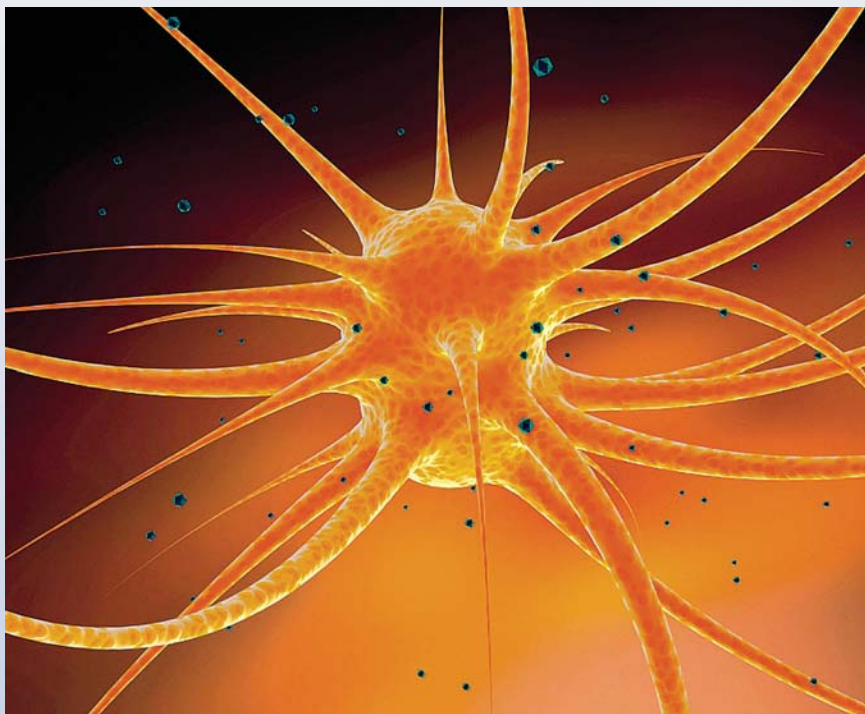


ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ НЕЙРОТРОПНИХ ВІТАМІНІВ

Костянтин Зуєв

Терапія вітамінними препаратами нейротропної дії останнім часом набула широкого застосування. Тому, звичайно, лікарям-практикам, які постійно мають справу із хворими, що страждають на біль внаслідок різноманітних уражень нервової системи, корисно розуміти механізми знеболюючої дії цих медикаментів. Мова йде, перш за все, про препарати вітамінів групи В, а саме тіамін, піридоксин і ціанкобаламін.

Згідно із сучасними уявленнями у патогенезі формування нейропатичного больового синдрому беруть участь як периферичні, так і центральні механізми (Boulton A.J.M. et al., 2005). Периферичні механізми полягають у зміні порогу збудливості нейронів, активації «сплячих» рецепторів болю (ноцицепторів), сегментарній атрофії (аксональна дегенерація) та демієлінізації нервових волокон. Перелік медіаторів, що ушкоджують периферичний нерв, є досить широким: простагландини і лейкотрієни, нейропептиди (субстанція Р, нейрокінін А та ін.), брадикінін, біогенні аміни (норадреналін, серотонін), пурини. Такі пошкодження є підґрунтям для формування ектопічної імпульсації з осередків дегенерації, а також із регенеруючих волокон з периферії до центральної нервової системи (ЦНС). Звичайно під впливом терапії, яка уповільнює або припиняє процес демієлінізації нервових волокон, ми отримуємо й антиноцицептивний (знеболюючий) ефект внаслідок зменшення осередків патологічної імпульсації. Це чітко доведено для терапії вітаміном В₁₂. Після потрапляння до організму, ціанкобаламін утворює дві активні форми: метилкобаламін – незамінний у метаболізмі фолату з утворенням холінвмісних фосфоліпідів, що входять до складу мієліну, та аденозилкобаламін – необхідний для синтезу сук-



циніл-КоА, що бере участь у синтезі ліпідів у нервовій тканині (Diamond A.L. et al., 2004). Отже, трофічний ефект вітаміну В₁₂ спрямований на поновлення мієлінової оболонки нервів. Проте ефект відновлення нервового волокна є досить повільним, а клінічний досвід застосування нейротропних вітамінів доводить швидкий анальгезуючий ефект, який не можна пояснити тільки цим механізмом.

Основи розуміння центрального механізму формування больового відчуття заклали ще у 1965 році Р. Мелзак і П. Велл у теорії «воріт». Відповідно до цієї теорії больові імпульси, які надходять із периферії до ЦНС, або із нижніх відділів ЦНС у вищі, зустрічають на своєму шляху гальмівні впливи, які перешкоджають проходженню їх догори, у вищі центри больового сприйняття. З того часу змінювалися лише дані про участь різних відділів ЦНС у цьому процесі, і збільшувався перелік медіаторів, що виконують

роль посередників у синаптичній передачі. Основними медіаторами гальмівної дії у ЦНС є ГАМК, гліцин і біогенні аміни (норадреналін, серотонін), тоді як активуючий вплив справляють глутамат, аспартат, нейропептиди (субстанція Р, нейрокінін А, кальцитонін-ген-споріднений пептид), а також значну увагу останнім часом приділяють оксиду азоту (NO). Із різною насиченістю нейрони, трансмітерами в яких є перелічені вище сполуки, представлені у різних відділах ЦНС, зокрема у задньому розі спинного мозку, довгастому мозку, таламусі й соматосенсорній корі. Ефектом піридоксину, роль якого є провідною у процесах переамінування і декарбоксілювання різних молекул, у ЦНС стають зміни вмісту таких сполук, як триптофан, гліцин, амінооцтова кислота, серотонін, глутамат, сірковмісні амінокислоти, ГАМК (Sewell R.A., 2005). У той час, як піридоксальфат посідає провідне місце у процесі

синтезу серотоніну, тіамін відіграє значну роль у його накопиченні та транспортуванні (Reeh, 1998).

Дослідження на лабораторних тваринах

Отримані в експериментах на тваринах дані є дуже цінними, оскільки, поперше, абсолютно виключається суб'єктивний момент оцінки болю, який при дослідженні у людській популяції може бути дуже вираженим – до 33% ефективності у групі плацебо (Лапин І.П., 2000), по-друге, є можливість застосування інвазивних методик із чіткою електрофізіологічною та біохімічною верифікацією субстрату болю.

На моделі з вимірюванням імпульсів від таламусу і заднього рогу спинного мозку щурів після стимуляції *pergae suralis* виявлялася чітка пригнічуюча дія комбінації тіаміну із піридоксином. Ефект наставав уже через годину після внутрішньошкірної ін'єкції, що дозволяє зробити висновок: антиноцицептивна дія такої комбінації заснована на впливі на синтез трансмітерів пригнічення – норадреналіну й серотоніну (Jurna J., 1988). Цікаві дані отримали Q.G. Fu і співавтори (1988): після введення потрійної комбінації вітамінів B₁, B₆, B₁₂ у підболоноквий простір спинного мозку піддослідних тварин не виникало збільшення спонтанної активності нейронів заднього рогу. Автори зробили висновок, що антиноцицептивна реакція, яка виникала у цьому випадку, пов'язана із гальмівними впливами вищих відділів ЦНС, а не є наслідком гальмування на спинальному рівні.

У дослідженні O. Nakagawasaі і співавторів (2001) з використанням тесту із підшкірною ін'єкцією формаліну доведений чіткий антиноцицептивний ефект навіть однократного введення тіаміну тваринам із аліментарно-індукованою нейропатією внаслідок тривалої безтіамінової дієти. Також було доведено прискорення рефлексу відсмикування кінцівки та інших протибольових рефлексів при одночасному із тіаміном інтратекаль-

ному введенні субстанції P (нейрокініну-1) та соматостатину, що свідчить про зменшення вмісту цих нейромедіаторів у ЦНС у разі тіамінодефіциту.

Дані D.S. Franca (2001) свідчать про те, що антиноцицептивний ефект після підшкірного або перорального введення комбінації вітамінів B₁, B₆, і B₁₂ або високих доз рибофлавіну в умовах моделі хімічної та термічної гіпералгезії не зменшувався після введення інгібітору опіоїдних рецепторів налоксону. Такі дані фокусують увагу на впливі цих фармакологічних агентів на синтез і/або дію прозапальних медіаторів.

Не менш цікавим є дослідження N. Abacioglu і співавторів (2000), в якому доводиться антиноцицептивний механізм дії тіаміну за допомогою ЦГМФ-опосередкованої активації гуанілатциклази із посиленням метаболізмом амінокислоти L-аргініну. Кінцевим продуктом у цій реакції є оксид азоту (NO).

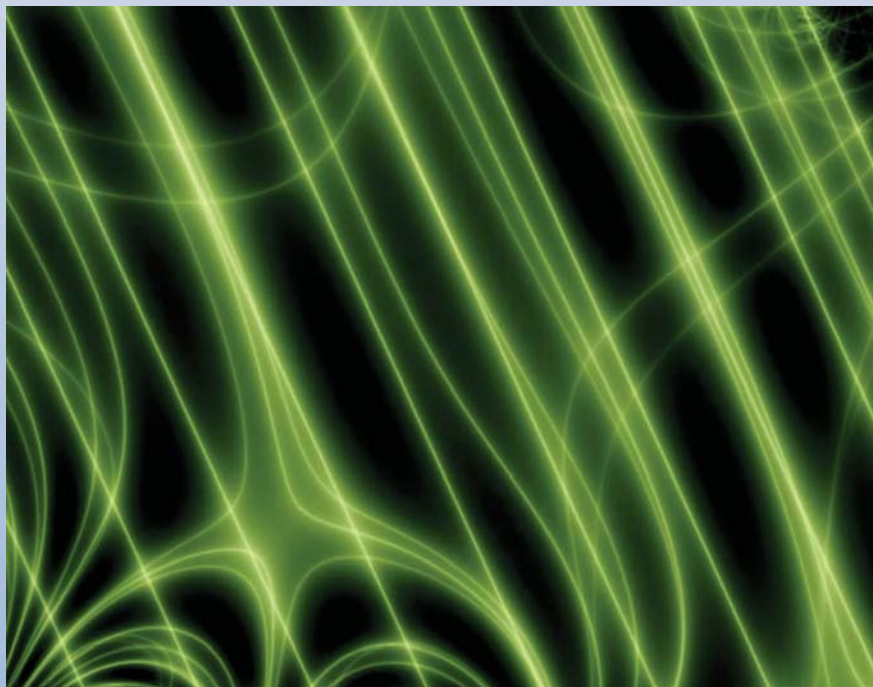
У деяких дослідженнях отримані дані про неоднорідність впливу ві-

зменшення теплової гіпералгезії, причому, у свою чергу, не виявлялося зменшення механічної гіпералгезії.

Потенціюючу дію комбінації вітамінів B₁, B₆, B₁₂ і монотерапії кожним із цих агентів на аналгезію, спричинену застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема диклофенаку натрію і метамізолу, довели A. Wild і співавтори (1988) в експериментах із термічно (проба із гарячою петлею) і хімічно (проба із фенілбензохіноном) індукованою гіпералгезією.

Ера бенфотіаміну

Поява жиророзчинного похідного тіаміну – бенфотіаміну – дозволяє навести ще одну, «неортодоксальну» функцію тіаміну, яка є незалежною від коензимної функції тіамінтрифосфату (ТТФ) або тіаміндифосфату (ТДФ), – вона може мати значення в його знеболюючій дії. Експерименти A. von Muralt ще у 1947 році показали, що після стимуляції нервів спостерігається підвищене вивільнення тіаміну, що,



тамінів групи B на різні види больової чутливості. Так, Z.B. Wang і співавтори (2005) за інтраперитонеального введення вітамінів B₁, B₆ і B₁₂ спостерігали

можливо, є наслідком гідролізу ТТФ і ТДФ. Крім того, тіамін бере участь у виділенні ацетилхоліну з холінергічних нервових закінчень (Eder L., 1976).

У щурів із дефіцитом тіаміну синтез ацетилхоліну був знижений приблизно на 35% й нормалізувався після введення тіаміну (Barclay L.L., 1980). Виявлено також, що ТТФ зв'язаний із білком Na⁺ каналів (Bassler K.-H., 1992). Висунуто дві гіпотези про роль ТТФ і ТДФ у нервовій провідності: одна виходить із каталітичної функції щодо проникності мембрани для Na⁺, тоді як інша підкреслює дію ТТФ на фіксацію негативних зарядів на внутрішньому боці мембрани (Iwata, 1982, Schoffeniels E., 1983).

Тіамін зв'язується також з ізольованими нікотинергічними рецепторами. На нервову провідність можуть впливати антиметаболіти тіаміну (Waldenlind L., 1978). Усі ці спостереження вказують на те, що ТТФ може бути модулятором аксональної провідності, а також синаптичної передачі (Маркус, 1990). Добре відома гангліоблокуюча дія високих концентрацій тіаміну на рівні симпатичних гангліїв. Цим можна пояснити антиноцицептивну дію тіаміну у разі симпатично-підтримуючого нейропатичного болю, наприклад за діабетичного або герпетичного ураження нервової системи.

Місце у терапії, клінічні докази

Знеболююча дія вітамінів групи В найчастіше виявляється у пацієнтів із нейропатичним больовим синдромом або із болем вертеброгенного походження. Про ефективність такої терапії свідчать результати низки плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень (Ledermann H., Wiedey K.D., 1989; Haupt E. et al., 2005). Доведена в експериментах на тваринах порівняна ефективність, а в деяких дослідженнях – потенціуюча дія водорозчинних форм вітамінів групи В та НПЗЗ, зокрема, із диклофенаком натрію, була підтверджена у клініці як із застосуванням візуальної аналогової шкали болю (ВАШ), так і за допомогою апаратних методів (електроміографії) (Малий В., Оржешковський В., 2005).

Після отримання даних про переваги фармакокінетики жиророзчинного тіаміну (бенфотіаміну, Мільгама®) було проведено багато досліджень, де порівнювалася його ефективність із такою водорозчинних форм тіаміну. Їхні результати довели беззаперечну перевагу бенфотіаміну (Мільгама®), зокрема у терапії больових синдромів різного генезу (Simeonov S. et al., 1997; Оржешковський В., Малий В., 2004).

Спектр терапевтичного застосування нейротропних вітамінів весь час розширюється. Так, ще у 1989 році були опубліковані дані дослідження G. Sammartino і співавторів із використанням бенфотіаміну (Мільгама®) для знеболення одонтохірургічних втручань. Дослідження виконане подвійним сліпим методом за участю 100 пацієнтів, яким проводили екстракцію зуба в амбулаторних умовах. Пацієнти, які отримували бенфотіамін (Мільгама®), відмічали достовірне зменшення інтенсивності і тривалості болю у порівнянні із плацебо.

Існують докази ефективності піридоксину за тунельного синдрому карпального каналу (Jurna J., 1988).

Отже, підбиваючи підсумки, можна сказати, що механізми знеболюючої дії вітамінів групи В є надзвичайно складні і цікаві. Ми впевнені, що подальші дослідження допоможуть краще зрозуміти їх, а також покращити допомогу хворим із різними видами болю.

Література

Abacioglu N., Demir S., Cakici I., Tunctan B., Kankaz I. Role of guanylyl cyclase activation via thiamine in suppressing chemically-induced writhing in mouse. *Arzneimittelforschung* 2000; 50(6): 554-558.
Barclay L.L., Gibson G.E., Blass J.P. *Clin Res* 1980; 28: 516.
Bassler K.-H., Gruhn E., Loew D., Pietrzik K. *Vitamin-Lexikon*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena; 1992.
Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. *Diabetic Neuropathies*. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 956-962.
Diamond A.L., Diamond R., Thomas F.P. *Vitamin B-12 Associated Neurological Diseases* Oct.11, 2004 - www.eMedicine.com
Eder L. Hirt L., Dumant Y. *Nature* 1976; 264.
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; 421(3): 157-164.

Fu Q.G., Carstens E., Stelzer B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1988; 95(1-3): 192-197.

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 Pharm Ther* 2005; 43(2): 71-77.

Jurna J. In: Zollner N. et al (Hrsg.): *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie*. Steinkopff Verlag (Darmstadt) 1988; 69-74.

Ledermann H., Wiedey K.D. *Therapiewoche* 1989; 39: 1445-1449.

Nakagawasai O., Tadano T., Tan-No K., Hozumi S., Taniguchi R., Nijima F., Asao T., Kinemuchi H., Arai Y., Yasuhara H., Kisara K. Antinociceptive effect following dietary-induced thiamine deficiency in mice: involvement of substance P and somatostatin. *Life Sci* 2001; 69(10): 1155-1166.

Sammartino G., Nicolo M., Battagliese G., Amato M. Evaluation of the therapeutic efficacy and tolerance of a new thiamine compound (benzoyloxymethylthiamine) in the treatment of postoperative pain symptomatology in odontostomatological surgery. *Minerva Stomatol* 1989; 38(11): 1201-1203.

Schoffeniels E. *Arch Intern Physiol Biochem* 1983; 91: 233-242.

Sewell R.A., Recht L.D. *Nutritional Neuropathy* 2005; Sept. 15, www.eMedicine.com

Simeonov S., Pavlova M., Mitkov M., Mincheva L., Troev D. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)* 1997; 39(4): 5-10.

Von Muralt A. *Vitam Horm* 1947; 5: 93-118.

Waldenlind L. *Acta Physiol Scand* 1978; Suppl. 459.

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; 114(1-2): 266-277.
Wild A., Bartoszyk G.D. In: Zollner N. et al. (Hrsg.): *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie*. Steinkopff Verlag (Darmstadt) 1988; 61-68.

Лалин І.П. Плацебо и терапия. СПб: "Лань", 2000; 224 с.

Малий В., Оржешковський В. Ефективність комбінованого препарату Мільгама® у комплексному лікуванні вертеброгенного больового синдрому. *Ліки України* 2005; 12 (101).

Оржешковський В., Малий В. Сучасні аспекти діагностики та лікування полінейропатії. *Ліки України* 2004; 11(88).