

Čo potrebujeme vedieť o analgetickom účinku kombinácie vysokých dávok vitamínov B pri bolesti chrbta

T. Foltánová, M. Grofik, S. Kosírová

Súhrn

Bolesť chrbta predstavuje vážny a široko rozšírený klinický problém, s nemalými ekonomickými dôsledkami. Klinické dôkazy ako aj pribúdajúce *post hoc* analýzy a systematické prehľady štúdií poukazujú na synergický účinok vysokých dávok neurotrofných vitamínov B (B_1 – tiamín + B_6 – pyridoxín + B_{12} – kyanokobalamín) s diklofenakom, pri akútnej liečbe bolesti chrbta, resp. exacerbácii chronickej bolesti chrbta. Najväčším klinickým prínosom je skrátenie terapie o polovicu pri akútnej bolesti chrbta, resp. zníženie počtu recidív pri opakovanej bolesti chrbta vďaka profylaxii vysokými dávkami vitamínov skupiny B. V práci prinášame zhrnutie kľúčových klinických dôkazov o analgetickom účinku, ako aj základných farmakokinetických informácií vybraných vitamínov B.

Kľúčové slová

vitamíny skupiny B – tiamín – benfotiamín – pyridoxín – kobalamín – nesteroidové antiflogistiká – analgetiká – diklofenak – bolesť chrbta

Summary

What we need to know about the analgesic effect of a combination of high doses of B vitamins for back pain. Back pain represents a serious and widespread clinical problem with considerable economic consequences. Clinical evidence as well as increasing *post hoc* analyses and systematic reviews of studies point to a synergistic effect of high doses of neurotropic B vitamins (B_1 – thiamine + B_6 – pyridoxine + B_{12} – cyanocobalamin) with diclofenac, in the acute treatment of back pain and exacerbation of chronic back pain, respectively. The greatest clinical benefit of high doses of B vitamins is shortening the therapy by half in case of acute back pain and the reduction of acute exacerbations in the prophylaxis of recurrent back pain. In this paper, we summarize the key clinical evidence of analgesic effects as well as basic pharmacokinetic information of selected B vitamins.

Key words

B vitamins – thiamin – benfotiamin – pyridoxine – cobalamin – nonsteroidal antiinflammatory drugs – analgesics – diclofenac – low-back pain

ÚVOD

Vitamíny B predstavujú chemicky heterogénnu skupinu ôsmich hydrofilných esenciálnych zlúčenín:

- vitamín B_1 – tiamín,
- B_2 – riboflavín,
- B_3 – niacín,
- B_5 – kyselina pantoténová,
- B_6 – pyridoxín,
- B_7 – biotín,
- B_9 – kyselina folová,
- B_{12} – kobalamín.

Tri zo spomínaných vitamínov, a to B_1 tiamín (resp. jeho lepšie vstrebateľná forma benfotiamín), B_6 pyridoxín a B_{12} kyanokobalamín, sa často označujú

aj ako „neurotrofné“ vitamíny. V ľudskom tele zohrávajú všetky vitamíny B dôležitú úlohu koenzýmov bunkových reakcií. V 90. rokoch 20. storočia však boli popísané aj liečebné – analgetické účinky kombinácie vysokých dávok vitamínov B.

Analgetické účinky sú podmienené typom kombinácie vitamínov a dennou dávkou [1,2]. Analgeticky účinná denná dávka vitamínov B niekoľkonásobne prevyšuje nutričné potreby [3]. V tomto kontexte je dôležité dodržať odporúčané dávkovanie a dĺžku terapie, aby sa analgetické, resp. regeneračné účinky vitamínov B prejavili. Klinické dáta sú dostupné pre synergický, resp. aditívny

účinok kombinácie neurotrofných vysokodávkovaných vitamínov B (B_1 , B_6 , B_{12}) pri zápalových a bolestivých ochoreniach nervov, napr. polyneuropatii, skalenovom syndróme, pásovom opare alebo obrne tvárového nervu.

O potenciálnych mechanizmoch vysvetľujúcich analgetické a regeneračné účinky kombinácie vysokých dávok vitamínov B sme písali v minulosti [4]. Tentoraz by sme chceli viac rozpracovať klinické skúsenosti kombinácie vysokých dávok vitamínov B, resp. farmakokinetické charakteristiky neurotrofných vitamínov B, nakoľko analgetické účinky vitamínov B sú podmienené vysokou dávkou v súlade s odporúčaným dávkovaním.

Tab. 1. Prehľad klinických štúdií kombinácie diklofenaku a vysokých dávok vitamínov skupiny B pri akútnej bolesti chrbta.

	Lettko et al [5]	Vetter et al [6]	Kuhlwein et al [8]	Bruggemann et al [7]	Mibielli et al [9]
Usporiadanie štúdie	dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia				
Počet pacientov 947 D vs. 916 DB	93 D vs. 96 DB	192 D vs. 186 DB	61 D vs. 61 DB	418 D vs. 386 DB	185 D vs. 187 DB
Liečená skupina	150 mg D+	150 mg D+	75 mg D+	150 mg D+	100 mg D+
Denná dávka	300 mg B ₁ + 300 mg B ₆ + 1,5 mg B ₁₂	150 mg B ₁ + 150 mg B ₆ + 0,75 mg B ₁₂	150 mg B ₁ + 150 mg B ₆ + 0,75 mg B ₁₂	300 mg B ₁ + 300 mg B ₆ + 1,5 mg B ₁₂	100 mg B ₁ + 100 mg B ₆ + 2 mg B ₁₂
Kontrolná skupina	150 mg D	150 mg D	75 mg D	150 mg D	100 mg D
Denná dávka					
Terapia rozdelená	3× denne	3× denne	3× denne	3× denne	2× denne
Trvanie	1–3 týždne	1–2 týždne	1 týždeň	1–2 týždne	1 týždeň
Ukončenie terapie v dôsledku ústupu symptómov na VAS škále < 2 cm	7. deň	7. deň	3. deň	7. deň NS, ale zlepšenie podľa VAS	3. deň
Výsledok	rýchlejší nástup účinku lepšia účinnosť oproti monoterapii diklofenakom				

D – diklofenak, DB – diklofenak spolu s vysokými dávkami vitamínov skupiny B, B₁ – vitamín B1, B₆ – vitamín B6, B₁₂ – vitamín B₁₂, VAS – vizuálna analógová škála, NS – nesignifikantný výsledok

ANALGETICKÉ ÚČINKY VITAMÍNOV B V KONTEXTE KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

Analgetické účinky vysokých dávok vitamínov B samostatne alebo v kombinácii s inými liečivami najmä zo skupiny nesteroidových antiflogistík, konkrétne s diklofenakom, sa študovali vyše 30 rokov v rôznych klinických indikáciách nezávisle od prítomnosti deficiencie vitamínov B. Najviac klinických dôkazov však máme pre adjuvantnú liečbu bolesti chrbta trojkombináciou neurotrofných vitamínov B.

Vo väčšine prác zameraných na liečbu akútnej bolesti chrbta bolo primárnym koncovým ukazovateľom ukončenie liečby v dôsledku zlepšenia. Zlepšenie bolo definované ako ustúpenie symptómov merané na vizuálnej analógovej škále VAS ≤ 2 cm. Lettko et al [5] zaznamenali signifikantne častejšie ukončenie liečby v dôsledku zlepšenia po prvom týždni dvojito zaslepenej randomizovanej klinickej štúdie u pacientov s degeneratívnym ochorením chrbtice liečených kombináciou 300 mg vitamínu B₁, 300 mg vitamínu B₆ a 1,5 mg vita-

mínu B₁₂ spolu so 150 mg diklofenaku denne v troch samostatných dávkach oproti pacientom liečeným iba diklofenakom (150 mg/d) [5]. Podobne to bolo aj v ďalších troch prácach autorov: Vetter et al [6], Brüggemann et al [7] a Kuhlwein et al [8], ktorí tiež pozorovali skrátenie dĺžky terapie nesteroidovými antiflogistikami (NSA), pokiaľ ich pacienti kombinovali s vysokými dávkami vitamínov B. V práci kolektívu Kuhlwein [8] použili redukovanú dennú dávku diklofenaku 75 mg oproti 150 mg diklofenaku používaným vo väčšine prác. Navyše všetky práce sledovali aj iné doplnkové parametre hodnotenia, ako napríklad úľavu od bolesti na základe subjektívneho dotazníka. Vetter et al [6] použili subjektívny dotazník HPQ (Hope Pain Questionnaire). Výsledky ukázali, že pacienti už na tretí deň pociťovali zmiernenie bolesti, resp. signifikantný počet pacientov v liečenej skupine liečbu na 7. deň ukončil, nakoľko pociťovali ustúpenie symptómov [5,6,8].

Neskôr Mibielli et al [9] sledovali 372 pacientov s akútnym lumbagom v štúdiu DOLOR. Aj tieto výsledky potvr-

dili prospech kombinovanej liečby neurotrofných vitamínov B a diklofenaku. Pacienti užívali buď 100 mg diklofenaku v monoterapii, alebo 100 mg diklofenaku v kombinácii so 100 mg vitamínov B₁, B₆ a 2 mg vitamínu B₁₂. V štúdiu DOLOR autori použili dávkovanie dvakrát denne. Na tretí deň signifikantne vyšší počet pacientov v skupine diklofenak plus vitamíny B ukončil liečbu v dôsledku zmiernenia bolesti [9]. Prehľad štúdií je v tab. 1.

Výsledky nedávneho systematického prehľadu a metaanalýzy prác zameraných na liečbu akútnej bolesti chrbta diklofenakom alebo jeho kombináciou s vitamínmi B ukázali signifikantné zvýšenie pravdepodobnosti dosiahnutia primárneho výsledku (+ 87 %) u pacientov liečených kombináciou diklofenaku a vitamínov B (OR 1,87; 95 % CI 1,28–2,72; p = 0,001) (obr. 1). Ide o prvú kvantitatívnu analýzu účinkov vysokých dávok vitamínov B a diklofenaku pri akútnej bolesti chrbta alebo akútnej exacerbácii chronickej bolesti chrbta. Z klinického hľadiska je dôležité, že pri naša dôkazy v prospech skrátenia tera-

pie o polovicu u pacientov s akútnou bolesťou chrbta [10].

Schwieger et al nadviazali na prácu Lettka [5] a sledovali dlhodobé profylaktické používanie vysokých dávok vitamínov B (300 mg/d B₁, 600 mg/d B₆ a 0,6 mg/d B₁₂) u pacientov s opakovanou bolesťou chrbta. Kým pacienti v liečenej skupine užívali 6 mesiacov profylakticky vitamíny B, pacienti v kontrolnej skupine užívali placebo. Primárnym ukazovateľom bol počet recidív. Autori zaznamenali signifikantne nižšie percento pacientov s recidívou v skupine liečenej vitamínmi B oproti pacientom liečeným placebo (32 % vs. 60 %; p ≤ 0,05), pričom tieto účinky začali byť viditeľné po 2 mesiacoch [11].

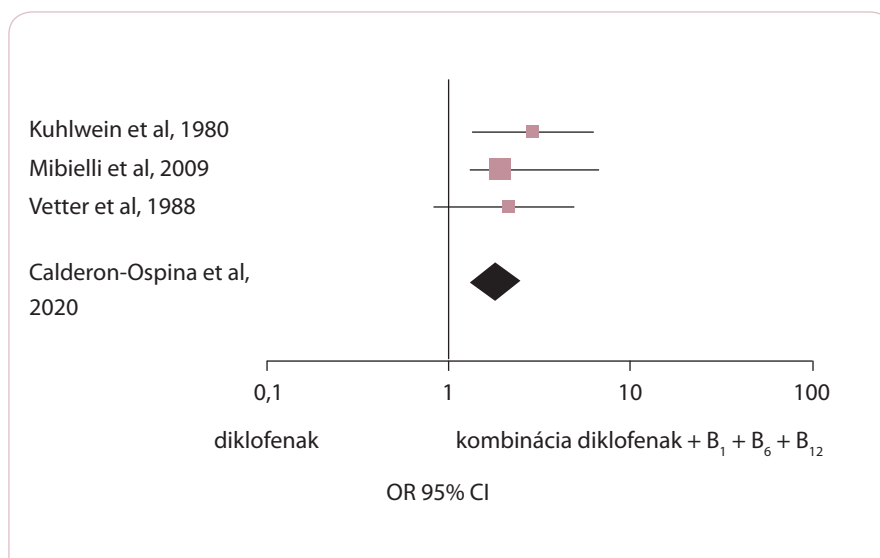
Možno teda konštatovať, že prídanie vysokých dávok vitamínov B ku konvenčnej liečbe akútnej bolesti chrbta (NSA) vedie k skráteniu analgetickej a protizápalovej liečby. Navyše dlhodobé profylaktické používanie vysokých dávok vitamínov B významne znižuje riziko recidív u pacientov s opakovanou bolesťou chrbta.

Potenciálnych mechanizmov vysvetľujúcich analgetické pôsobenie vysokých dávok vitamínov B je viacero. Vitamín B₁ je dôležitý koenzým reakcií energetického metabolizmu a má aj silné antioxidantné vlastnosti. Nepriamo ovplyvňuje syntézu myelínu, nukleových kyselín a neurotransmiterov, dôležitých pre antinocceptívne pôsobenie. Vitamín B₆ je dôležitý pre syntézu gama-aminomaslovej kyseliny GABA, dopamínu a sérotonínu [12]. Má aj neuroprotektívne účinky na glutamínerný systém. A napokon je vitamín B₁₂ dôležitý pre syntézu myelínu, regeneráciu nervov, a teda najmä pre zmiernenie neuropatickej bolesti. Vitamíny B tiež ovplyvňujú aktiváciu opioidného systému a oxidu dusnatého, ako aj voľných radikálov [4,10,13].

VYBRANÉ FARMAKOKINETICKÉ CHARAKTERISTIKY VITAMÍNOV B

Vitamín B₁ – tiamín

Vitamín B₁ (aneurín, tiamín) je esenciálny hydrofilný vitamín potrebný pre



Obr. 1. Výsledky metanalýzy – pravdepodobnosť ukončenia liečby v dôsledku ustúpenia symptómov (VAS < 2 cm) podľa [10].

OR – pomer pravdepodobností, CI – interval spoľahlivosti
Štúdia je označená menom prvého autora a rokom.

metabolizmus glukózy. Zohráva dôležitú úlohu pre rast a vývoj organizmu, ako aj pre správnu funkciu tráviaceho, kardiovaskulárneho a nervového systému [14].

Tiamín sa vstrebáva v proximálnej časti tenkého čreva. Absorpcia je dávkovo závislá a zahŕňa dva mechanizmy. V prípade, že perorálna dávka nepresiahne 5 mg, prebieha absorpcia tiamínu pomocou aktívnych transportných mechanizmov THTR1, THTR2, prípadne OCT1/3, ktorý nie je špecifický pre tiamín. Ak perorálny príjem presiahne dávku 5 mg, tiamín sa absorbuje pasívnou difúziou. Hneď ako sa tiamín dostane do systémovej cirkulácie, prestupuje pomocou transportných systémov THTR1 a THTR2 do erytrocytov. Metabolizmus tiamínu spočíva vo vzniku troch metabolitov: tiamíndifosfátu, tiamínmonofosfátu a tiamíntrifosfátu. Až 80 % absorbovaného tiamínu sa nachádza v erytrocytoch vo forme aktívneho metabolitu tiamíndifosfátu [15]. Kým tiamínmonofosfát a tiamíntrifosfát sú nestále, prechodné metabolity, ktoré cirkulujú v plazme, tiamíndifosfát je aktívny metabolit a kofaktor mnohých metabolických reakcií, ktorý pôsobí výlučne v bunkách. Je dôležitým kofaktorom en-

zymových reakcií spojených s energetickým metabolizmom buniek. Nie je preto prekvapením, že pri tiamínovej deficícii sú postihnuté najmä orgány závislé od oxidatívneho metabolizmu (nervový systém, srdce). V ostatných rokoch sa ukázalo, že koenzýmy závislé od tiamíndifosfátu sú dôležité tiež pre syntézu niektorých neurotransmiterov acetylcholínu, glutamátu alebo GABA. Eliminácia tiamínu prebieha v obličkách ovplyvnením glomerulárnej filtrácie, resp. tubulárnej reabsorpcie.

Benfotiamín

Benfotiamín (S-benzoyltiamín, O-monofosfát) je syntetický prekursor tiamínu. Ide o tioester. Pre jeho účinok je dôležitý tiazolový kruh. Benfotiamín sa vyznačuje širokým terapeutickým potenciálom a lepšou absorpciou oproti hydrofilnému tiamínu. V črevnej mukóze benfotiamín podlieha defosforylácii a vzniká z neho vysoko lipofilný S-benzoyltiamín. S-benzoyltiamín sa v krvi transformuje na tiamín rozpustný vo vode. Metabolity tiamínmonofosfát a tiamíndifosfát vznikajú fosforyláciou v erytrocytoch [16].

Výsledky porovnávacích štúdií ukázali signifikantne lepšiu absorpciu

Tab. 2. Rozdiely vo farmakokinetických parametroch perorálne aplikovaného benfotiamínu a tiamínu vo forme tiamínmononitrátu [17].

	Parameter	Benfotiamín 40 mg, priemerná hodnota ± SD	Tiamín 100 mg, priemerná hodnota ± SD	Signifikancia	% Benfotiamín vs. tiamín
Plazma	AUC [$\mu\text{g/ml} \times \text{h}$]	240,0 ± 22,9	154,3 ± 18,7	p < 0,0001	+ 55 %
	c _{max} [h]	64,9 ± 37,7	38,9 ± 22,7		
	t _{max} [$\mu\text{g/ml}$]	2,9 ± 2,8	2,6 ± 2,5		
Hemolyzát	AUC [$\mu\text{g/ml} \times \text{h}$]	290,2 ± 186,9	145,7 ± 53,9	p < 0,05	+ 99 %
	c _{max} [$\mu\text{g/ml}$]	60,0 ± 35,5	20,5 ± 9,5	p < 0,005	
	t _{max} [h]	1,7 ± 1,1	2,7 ± 1,9		

AUC – plocha pod krivkou, c_{max} – maximálna plazmatická koncentrácia, t_{max} – čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie, SD – štandardná odchýlka

a biologickú dostupnosť benfotiamínu oproti hydrofilnému tiamínhydrochloridu [17,18]. Bitsch et al [17] vo svojej práci sledovali farmakokinetické parametre benfotiamínu oproti tiamínmononitrátu u zdravých dobrovoľníkov. Ukázali, že hoci dávka benfotiamínu predstavovala len 40 % dávky tiamínmononitrátu (40 mg benfotiamínu vs. 100 mg tiamínmononitrátu), namerané koncentrácie v plazme boli signifikantne vyššie (o 55 %) oproti plazmatickým koncentráciám po podaní tiamínmononitrátu. Signifikantný rozdiel zistili aj pri meraní koncentrácie v bunkách, konkrétne o 99 % viac pri benfotiamíne oproti podaniu tiamínmononitrátu (poznámka: hemolyzát reprezentoval bunky) (tab. 2) [17]. Lepšia biologická dostupnosť benfotiamínu oproti tiamínu sa potvrdila aj v ďalších prácach [18–20]. Loew [21] vo svojom prehľade ukázal, že plazmatické koncentrácie tiamínu po podaní benfotiamínu boli 5-krát vyššie a biologická dostupnosť bola 3,6-násobne lepšia oproti tiamínhydrochloridu.

Navyše benfotiamín ovplyvňuje viaceré signálne kaskády, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri vybraných ochoreniach, ako sú zápal, neurodegeneratívne ochorenia, vaskulárne komplikácie diabetes mellitus (neuropatia, nefropatia, retinopatia, srdcové zlyhávanie). Ide napríklad o kaskádu kyseľiny arachidónovej, nukleárneho faktora

kappa B – NF kappa B, glykogénsyntázy kinázy 3 – GSK3, receptora vaskulárneho endotelového rastového faktora 2 VEGFR2 alebo produktov neskorej glykácie AGEs [22]. Benfotiamín sa vyznačuje antioxidantnými a protizápalovými účinkami, ktoré sa zdajú nezávislé od tiamíndifosfátu. Veľkým benefitom benfotiamínu je tiež fakt, že sa pri ňom nepozorovali nežiaduce účinky [16]. Presný mechanizmus pôsobenia benfotiamínu doposiaľ nepoznáme. Súčasné výskumy naznačujú pleiotropné účinky tiamínových tioesterov, ktoré zvyšujú hladinu cirkulujúceho tiamínu, a doteraz nedostatočne identifikovaných metabolitov s otvoreným tiazolovým kruhom. Pravdepodobne to súvisí s viacerými mechanizmami. Ide o zvyšovanie hladiny koncentrácie tiamínu a tvorbu špecifických metabolitov; v poslednom rade to vedie k optimalizácii črevného mikrobiontu. Predpokladá sa, že mnohé z nich budú mať vďaka svojim neuroprotektívnym účinkom vysoký potenciál pri neurodegeneratívnych, neurovývojových a psychiatrických indikáciách [23].

VITAMÍN B₆ – PYRIDOXÍN

Vitamín B₆ je vo vode rozpustný vitamín. Je dôležité zdôrazniť, že pyridoxín je komplexné označenie pre skupinu pyridínových derivátov: pyridoxín, pyridoxal, pyridoxamín a ich fosforylovaných fo-

riem: pyridoxínfosfátu, pyridoxalfosfátu a pyridoxamínfosfátu. Napriek tomu, že označenie je spoločné, používa sa väčšinou pre pyridoxín [24]. V ľudskom tele sa musí inaktívny pyridoxín transformovať na aktívny pyridoxalfosfát, ktorý je dôležitý pre funkciu vyše 60 enzýmov ľudského tela (najmä pri transaminácii, deaminácii, dekarboxylácii a desulfurikácii). Chronické užívanie vitamínu B₆ sa spája so vznikom neuropatií. Bezpečnosť vitamínu B₆ v klinických štúdiách komplexne dokumentuje správa Vedeckej komisie pre potraviny [25] z roku 2006 pôsobiaca pri Európskom úrade pre bezpečnosť potravín (EFSA – European Food Safety Authority). Z prehľadu 18 klinických štúdií s vitamínom B₆ vyplýva riziko závažnej toxicity vitamínom B₆ len v dávkach nad 500 mg/deň a viac [25,26].

Vitamín B₆ sa absorbuje podobne ako vitamín B₁ z proximálnej časti tenkého čreva – z jejunu. Pyridoxín sa metabolizuje v pečeni na viacero metabolitov (pyridoxín, pyridoxalfosfát, pyridoxal, pyridoxínfosfát, pyridoxamín, pyridoxamínfosfát). Hlavným aktívnym metabolitom je pyridoxalfosfát, ktorý sa vyznačuje vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny, predovšetkým albumíny. Pyridoxín sa eliminuje obličkami (približne 70 %), najmä vo forme inaktívneho metabolitu kyseliny 4-pyridoxínovej [24].

VITAMÍN B₁₂ – KOBALAMÍN

Vitamín B₁₂ je kobalamín obsahujúci vitamín. Absorbuje sa z terminálnej časti ilea. Pre absorpciu je potrebný dostatok vápnika a tzv. vnútorný faktor, ktorý umožní transport vitamínu B₁₂ cez sliznicu tenkého čreva. Druhou možnosťou resorpcie je pasívna difúzia, kedy vitamín B₁₂ prechádza z prostredia s vyššou koncentráciou do prostredia s nižšou koncentráciou. Komplex vitamín B₁₂ – vnútorný faktor – sa viaže na cubam-receptor. Cubam-receptor pozostáva z dvoch bielkovín: kubilínu (CUBN) a amnioless (AMN). Obe bielkoviny sú dôležité pre endocytózu vnútorného faktora, ktorý sa následne degraduje v lyzozómoch a kobalamín sa dostáva do plazmy, kde sa viaže na transportné bielkoviny: transkobalamíny I, II, III. Metabolizuje sa na aktívne formy: metylkobalamín, adenozylkobalamín a neaktívny hydroxykobalamín. Vylučuje sa najmä obličkami (50–85 % v nezmenenej forme) [27–29]. Aplikuje sa buď parenterálne, alebo perorálne.

ZÁVER

Úroveň dôkazov o účinnosti a bezpečnosti kombinácie vysokých dávok vitamínov B₁, B₆ a B₁₂ pri liečbe bolesti, najmä nešpecifickú bolesť chrbta, posilňuje ich postavenie ako účinného analgetika v terapii akútnej bolesti chrbta, resp. v profylaxii recidív pri opakovanej bolesti chrbta. Hoci presné mechanizmy analgetických a regeneračných účinkov vysokých dávok kombinácie vitamínov B pri bolesti chrbta nie sú ani dnes detailne známe, výsledky klinických štúdií ukázali, že synergické pôsobenie vysokých dávok vitamínov B a diklofenaku umožňuje pacientom skorší návrat ku každodenným aktivitám a práci. Práve preto treba mať na pamäti, že prínos sa prejavil iba pri dodržaní základných predpokladov vyplývajúcich z klinických štúdií: vysoké dávky kombinácie vitamínov B₁, B₆, B₁₂ rozdelené zvyčajne do 3 samostatných dávok – s použitím liekov, ktoré boli v tejto indikácii registrované.

Literatúra

- Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor* 2016; 17(1): 52–56. doi: 10.5935/1806-0013.20160013.
- Marchesi N, Govoni S, Allegri M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms. *Pain Pract* 2022; 22(2): 255–275. doi: 10.1111/papr.13073.
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. 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): 766–781. doi: 10.1093/pm/pnz216.
- Foltánová T, Grofik M. Použitie vysokodávkovaných vitamínov skupiny B v liečbe bolesti. *Súč Klin Pr* 2018; 1: 9–14.
- Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-Vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung* 1988; (8): 22–30.
- Vetter G, Brüggemann 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; 47(5): 351–362. German.
- Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. 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; 68(2): 116–120. doi: 10.1007/BF01646858.
- Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. 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; 68(2): 107–115. doi: 10.1007/BF01646857.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2589–99. doi: 10.3111/13696990903246911.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26(1): 5–13. doi: 10.1111/cns.13207.
- Schwieger G. On the question of the recurrence prophylaxis of painful spinal syndromes by means of B vitamins. Results of a randomised double-blind study, Neurobion forte (vitamin B₁, B₆, B₁₂) vs. placebo. *Klinische Bedeutung von Vitamin B₁, B₆, B₁₂ in der Schmerztherapie / N Zollner et al.* 1988; 169–181.
- Zimmerman M, Bartoszyk GD, Bonke D et al. Antinociceptive properties of pyridoxine. *Neurophysiological and behavioral findings.* *Ann N Y Acad Sci* 1990; 585: 219–230. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb28055.x.
- 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* 2022; 1–19. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242.
- Pavlović DM, 2019. Thiamine Deficiency and Benfotiamine Therapy in Brain Diseases. *Am J Biomed Sci & Res* 2019; 3(1): 1–5. doi: 10.34297/ajbsr.2019.03.000621.
- Hrubša M, Siatka T, Nejmanová I et al. On Behalf Of The Oeonom. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B₁, B₂, B₃, and B₅. *Nutrients* 2022; 14(3): 484. doi: 10.3390/nu14030484.
- Sheng L, Cao W, Lin P et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Benfotiamine in Healthy Subjects. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 1101–1110. doi: 10.2147/DDDT.S296197.
- Bitsch R, Wolf M, Möller J et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab* 1991; 35(5): 292–296. doi: 10.1159/000177659.
- Xie F, Cheng Z, Li S et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(6): 688–695. doi: 10.1002/jcph.261.
- Greb A, Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(4): 216–221.
- Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV et al. Comparative bioavailability of two vitamin B₁ preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(4): 319–320.
- Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(2): 47–50.
- Raj V, Ojha S, Howarth FC et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sc* 2018; 22(10): 3261–3273. doi: 10.26355/eurrev_201805_15089.
- Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5418. doi: 10.3390/ijms22115418.
- Drugbank. 2022 [online]. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00165>.
- European Food Safety Authority, Europäische Kommission, europäische Kommission a scientific panel on dietetic products, nutrition and allergie. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority 2006.

26. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). Dietary Reference Values for vitamin B6. EFSA Journal 2016; 14(6): e04485. doi: 10.2903/j.efs.2016.4485.

27. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2009; 102(1): 17–28. doi: 10.1093/qjmed/hcn138.

28. Tillemans MP, Donders EM, Verweij SL et al. Effect of administration route on the pharmacokinetics of cobalamin in elderly patients: a randomized controlled trial. Curr Ther Res Clin Exp 2014; 76: 21–25. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.01.001.

29. Lexicomp. 2022 [online]. Dostupné z: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multi-nat_f/4669454?cesid=5Xfzwb6a1t&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dcyanocobalamin%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dcyanocobalamin.

Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • T. Foltánová: prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko s. r. o. • M. Grofik: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante pre spoločnosti AbbVie, Alkahest; prednášajúci pre spoločnosti: Wör-

wag Pharma Slovensko s. r. o., Sandoz, Krka, Mylan; konzultant/odborný poradca pre spoločnosť Viatris.

PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.¹

MUDr. Milan Grofik, PhD.²

doc. PharmDr. Stanislava Kosírová, PhD.¹

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

²Neurologická klinika JLF UK a UN Martin
foltanova@fpharm.uniba.sk