

Použitie vysokodávkovaných vitamínov skupiny B v liečbe bolesti

T. Foltánová, M. Grofik

Súhrn

Bezpečnostné opatrenia v používaní nesteroidových antiflogistík priniesli potrebu racionalizácie liečby zápalových, neuropatických a somatických bolestí. Vitamíny skupiny B sa v klinickej praxi používajú už viac ako 100 rokov, často empiricky. V literatúre boli opakovane publikované viaceré práce, dokazujúce benefit vysokodávkovaných vitamínov skupiny B ako adjuvancií v liečbe bolesti. V práci prinášame prehľad farmakologického vysvetlenia regeneračného a analgetického pôsobenia vysokodávkovaných vitamínov skupiny B ako aj doposiaľ publikovaných klinických prác s použitím vysokodávkovaných vitamínov skupiny B v monoterapii alebo aj v kombinovanej liečbe s nesteroidovými antiflogistikami, opioidmi alebo gabapentínom.

Kľúčové slová

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

Summary

The use of high-dose B vitamins in pain management. Safety precautions in the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs initiated the need for rationalisation of the inflammatory, neuropathic and somatic pain. In clinical practice, the group of B vitamins is used for more than 100 years, mainly empirically. Several authors published repeatedly their experience with high-dosed B vitamins as adjuvant pain management. In this paper, we summarise pharmacological explanation of regenerative and analgesic mechanisms of B vitamins applied in high doses. Further, we present clinical experience with high-dosed B vitamins in monotherapy as well as in combination with nonsteroidal antiinflammatory drugs, opioids and gabapentin.

Key words

B vitamins – tiamin – pyridoxine – cobalamin – nonsteroidal antiinflammatory drugs – analgesics – diclofenac – pain – regeneration

ÚVOD

Vitamíny skupiny B majú zásadný význam pre funkciu buniek a ich metabolismus. Pôsobia ako kofaktory mnohých enzymatických reakcií. Okrem ich nutričného a regeneračného významu sa v poslednom období venuje väčšia pozornosť aj ich liečebnému analgetickému účinku. Vitamíny skupiny B, predovšetkým vitamín B₁ – tiamín, B₆ – pyridoxín a B₁₂ – kobalamín sa vo vysokých dávkach vyznačujú adjuvantnými antineuritickými a antiflogistickými účinkami alebo predstavujú alternatívu ku konvenčnej farmakologickej liečbe [1,2]. Liečebný účinok vitamínov B vystúpil do popredia najmä v súvislosti s reštrikčnými opatreniami používania nesteroidových antiflogistík (NSA). Diklofenak je kontraindikovaný u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA II–IV, ischemickou chorobou srdca, periférnou

chorobou ciev a cerebrovaskulárnym ochorením [3]. Bezpečnejšími alternatívami sú podľa aktuálne dostupných informácií naproxén a ibuprofén. Podľa nezávisleho prehodnotenia bezpečnosti nesteroidových antiflogistík (Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs – SOS) bezpečnostné riziko naproxénu a ibuprofénu ostalo nezmenené. Tak naproxén, ako aj ibuprofén majú nižšie riziko trombotických príhod v porovnaní s ostatnými nesteroidovými antiflogistikami, avšak malé riziko nemožno vylúčiť. V prípade ostatných neselektívnych nesteroidových antiflogistík nebolo možné riziko objektívne zhodnotiť, a preto sa riziko celej skupiny nesteroidových antiflogistík nedá vylúčiť. Podľa odporúčania Európskej liekovej agentúry sa liečba nesteroidovými antiflogistikami má indikovať na čo najkratší potrebný čas, v čo najnižšej účinnej dávke [4]. Obmedzila

sa tiež dostupnosť nesteroidových antiflogistík bez lekárskeho predpisu.

Prvá zmienka o pozitívnom analgetickom účinku vitamínov B však pochádza už z roku 1953 [5]. Pridaná hodnota týchto vitamínov sa prejaví pri ich dlhšom užívaní v skratení nutnej liečby, resp. v znížení dávky – a teda rizika nežiaducich účinkov analgetík alebo nesteroidových antiflogistík. Výsledky štúdií ukázali analgetické a antiflogistické účinky vitamínov B samostatne alebo v kombinácii [1].

FARMAKOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA VYSOKODÁVKOVANÝCH VITAMÍNOV SKUPINY B A ICH VÝZNAM PRE NERVOVÝ SYSTÉM Tiamín – vitamín B₁

Tiamín objavil v roku 1897 imunológ Ch. Eijkman, neskôr ho z droždia izolo-

val A. Windaus a syntetizoval R. R. Williams. Je dôležitým kofaktorom využívania sacharidov ako energetických zdrojov a tiež metabolizmu aminokyselín. Katalyzuje viaceré reakcie pento-zofosfátovej cesty, konverziu acetylkoenzýmu A a oxidatívnu dekarboxyláciu. Význam má aj v polyolovej signálnej dráhe glukózy, keď dochádza k glykozy-lácii bielkovín (advanced glycation end-products – AGE), aktivácii proteínkinázy C a následnej aktivácii hexózamínovej signálnej kaskády [6].

Vstrebáva sa v jejunu a ileu tenkého čreva procesom pasívnej difúzie a pri nižších koncentráciách aktívnym transportom. Eliminácia tiamínu prebieha močom. Najvyššia koncentrácia tiamínu je v metabolicky aktívnych orgánoch – kostrových svaloch, srdci, obličkách a mozgu. Aktívna forma tiamínu je ester: tiamínpyrofosfát a tiamíndifosfát. Následkom úzkeho prepojenia s metabolizmom vznikajú interakcie s ostatnými vitamínmi B-komplexu. Denná odporúčaná dávka tiamínu sa odvíja od aktivity jedinca, resp. jeho energetického metabolizmu, na 1 000 kcal je potrebné približne 0,33 mg tiamínu [7–9].

V 60. rokoch sa podarilo pripraviť prvý a zatiaľ jediný dostupný v tukoch rozpustný vitamín B₁ – benfotiamín. Maximálne plazmatické hladiny tiamínu sú približne 5-krát vyššie po benfotiamíne a biologická dostupnosť je 3,6-krát vyššia ako po podaní tiamín-hydrochloridu. Benfotiamín sa lepšie vstrebáva po vyšších dávkach na rozdiel od tiamínu, pri ktorom pri vyšších dávkach dochádza k poklesu absorpcie. Zvýšená biologická dostupnosť je zreteľná najmä vo svaloch (5-krát lepšie zabudovanie) a v mozgu (25-krát lepšie zabudovanie). Benfotiamín sa však inkorporuje aj do iných orgánov, ako je pečeň alebo obličky (o 10 – 40 % lepšie oproti tiamínu). Je odolný voči enzýmu tiamináza a nespôsobuje zápchu [10].

Pyridoxín – vitamín B₆

Vitamín B₆ sa v prírode vyskytuje v troch chemicky rozdielnych formách: vo forme pyridoxolu, pyridoxalu a pyridoxamínu,

ktoré pôsobia súčasne. Vitamín B₆ je koenzýmom viac ako 80 transaminačných, deaminačných, dekarboxylačných a desulfuračných reakcií v ľudskom organizme. Podieľa sa na syntéze aminokyselín a glukoneogenézy, na biosyntéze sfingolipidov a neurotransmitterov (napr. GABA, dopamín, sérotonín, noradrenalin, tyramín, histamín). Je dôležitý pre syntézu DNA, metyláciu a metabolizmus tryptofánu [11–13]. Má antioxidantné účinky [14,15]. Najčastejšie používanými liečebnými formami sú pyridoxín a pyridoxín-hydrochlorid.

Pyridoxín sa absorbuje procesom pasívnej difúzie, následne sa metabolizuje v pečeni na aktívne metabolity pyridoxal-fosfát a pyridoxamínfosfát. V organizme sa ukladá minimálne, a to predovšetkým v pečeni, kde sa oxiduje na 4-pyridoxínovú kyselinu a iné neaktívne metabolity, ktoré sa vylučujú močom. Má biologický polčas 15 – 20 dní [16,17]. Práve dlhý biologický polčas môže byť príčinou pyridoxínovej toxicity.

Dávky vyššie ako 100 mg môžu viesť k vzniku neuropatie, ak sa užívajú dlhšie ako 6 mesiacov [1,18]. Podľa Vedeckého výboru pre potraviny Európskej komisie sa v súčasnosti za toxickú dávku pyridoxínu považuje denná dávka 500 mg a viac [19].

Kobalamín – vitamín B₁₂

Vitamín B₁₂ patrí do skupiny korinoidov, s rozdielnym substituentom na centrálnom atóme kobaltu. Najčastejšími formami vitamínu B₁₂ v liekoch a doplnkoch výživy sú kyanokobalamín, hydroxykobalamín a akvakobalamín.

Vitamín B₁₂ je kľúčovým kofaktorom premeny metionínu na S-adenozylmetionín, ktorý následne pôsobí ako donor metylovej skupiny pri vzniku viacerých neurotransmitterov, napr. katecholamínov, homocysteínu, bielkovín, nukleových kyselín fosfolipidov a myelínu. Vo forme koenzýmu je účinnou zložkou mnohých enzýmov dôležitých pre metabolizmus nervových buniek. Je podstatný pre tvorbu nukleových kyselín, rast a vývoj organizmu.

Vitamín B₁₂ sa vstrebáva v prítomnosti vápnika pomocou vnútorného faktora –

intrinsic factor (IF) – glykoproteínu na parietálnych bunkách žalúdka. Vstrebávanie prebieha buď aktívne – komplex B₁₂-IF sa viaže na svoj špecifický receptor, alebo pasívnou difúziou, ktorá je významná najmä pri vysokých dávkach. Následne sa výrazne viaže na plazmatické bielkoviny, nazývané transkobalamíny. Ukladá sa v pečeni, kostnej dreni, obličkách a nadobličkách. Vylučuje sa žlčou a podlieha enterohepatálnemu obehu [20].

REGENERAČNÉ A ANALGETICKÉ PÔSOBENIE VITAMÍNOV B₁, B₆ A B₁₂

Hoci periférne nervy majú schopnosť spontánnej regenerácie po poranení, táto nemusí korešpondovať s obnovením funkčnosti. Regenerácia je proces dlhodobý, ovplyvnený viacerými faktormi – ide najmä o typ nervu, jeho hrúbku, spôsob a rozsah poškodenia, vek pacienta ako aj čas medzi poranením a medicínskou intervenciou. Rýchlosť regenerácie sa odhaduje na 1 mm/den. Regenerácia periférnych nervov prebieha iba v prípade, že sa nepoškodilo telo neurónu [21,22].

Vitamíny B₁, B₆ a B₁₂ zmiernujú degeneráciu nervových buniek. Zohrávajú dôležité úlohy vo fyziologickom fungovaní nervových buniek (tab. 1). Vitamíny B pôsobia ako koenzýmy širokého spektra enzymatických procesov dôležitých pre fyziologické fungovanie buniek. Vo všeobecnosti môžeme tieto reakcie rozdeliť na katabolické a anabolické. Katabolické reakcie sú dôležité pre získavanie energie. Vitamíny B v nich pôsobia ako koenzýmy enzymatických reakcií, najmä Krebsovho cyklu. Ich anabolické pôsobenie je dôležité pre vznik a transformáciu bioaktívnych molekúl, medzi ktoré patria aj neuromediátory [23–25]. Ide predovšetkým o folátový a metionínový cyklus, ktorý umožňuje genomické a negenomické metylačné reakcie S-adenozylmetionínu.

Vitamíny B₁, B₆ a B₁₂ ovplyvňujú individuálne ako aj v spoločnej kombinácii viaceré mechanizmy šírenia bolesti (obr. 1). Ich pôsobenie môžeme rozdeliť

do dvoch skupín: také, ktoré znižuje poškodenie nervových tkanív, a také, ktoré má antinociceptívne a antihyperalgické účinky [26].

Analgetické pôsobenie vitamínov B sa v súčasnosti vysvetľuje aktiváciou signálnej dráhy oxidu dusnatého, poklesom hladiny intracelulárneho glutamátu a nukleárného faktora kappa B (NFkB), znížením poškodenia v dôsledku porúch metabolizmu (oxidačný stres, zníženie signálnych dráh diacylglycerolu a hexoamínu), zlepšením axonálnej vodivosti, podporou regenerácie a inhibíciou termálnej hyperalgie [6,27–32] (obr. 2).

Tiamín

Tiamín je dôležitou zložkou bunkovej membrány, predovšetkým axónu a synaptických spojení. Jeho význam spočíva najmä v zabezpečovaní stability bunkovej membrány [33]. Je dôležitý pre metabolizmus sacharidov, predovšetkým glukózy a energetický metabolizmus nervových buniek [34].

Tiamín ovplyvňuje neuronálnu excitabilitu a vodivosť, priamo pôsobí na

Tab. 1. Regeneračné pôsobenie vysokodávkovaných B vitamínov (B₁, B₆ a B₁₂) ako základ pre analgetický účinok.

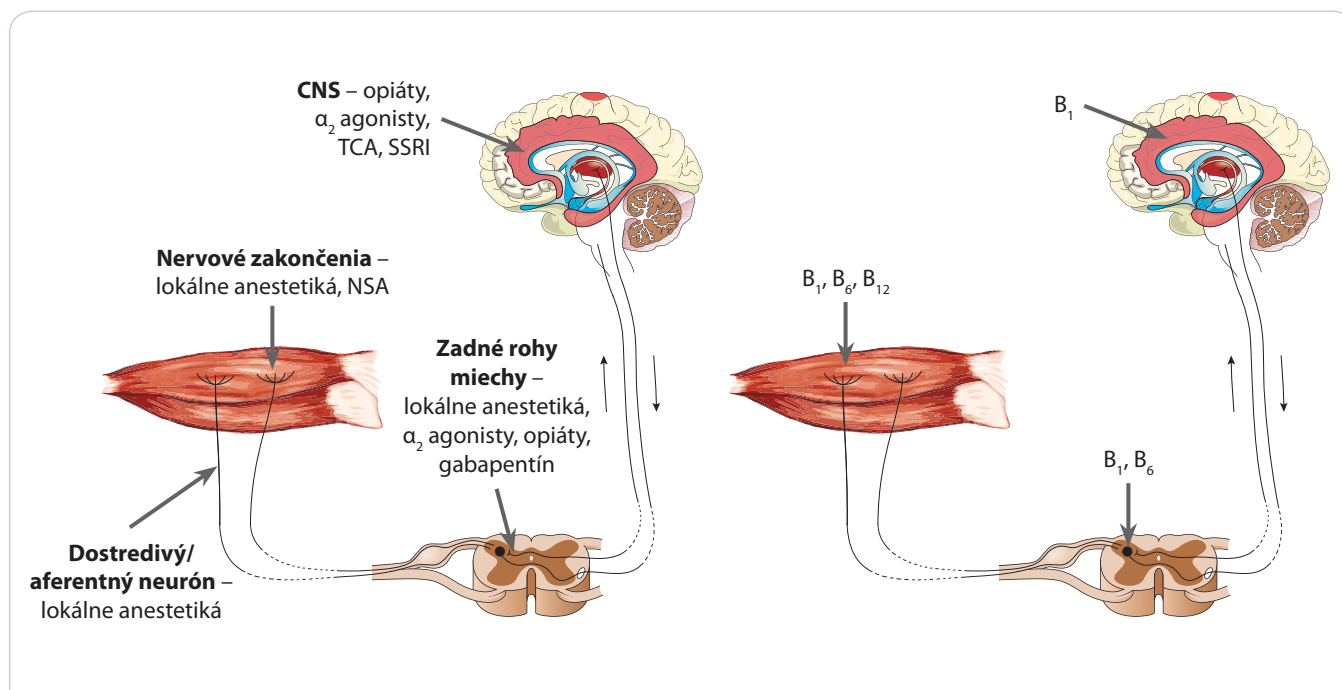
B ₁ Tiamín	B ₆ Pyridoxín	B ₁₂ Kobalamín
syntéza nukleových kyselín, bielkovín, fosfatidylcholínu, efektívne získavanie energie		
syntéza neurotransmiterov acetylcholín, glutamát, kyselina gama aminomaslová	syntéza neurotransmiterov dopamín, sérotonín, noradrenalín, kyselina gama aminomaslová	syntéza mastných kyselín v nervovom tkanive
stabilita bunkovej membrány a prenos signálu		remyelinizácia

sodíkové kanály na poškodených neurónoch v dorzálnych rohoch spinálnej miechy, potláča termálnu hyperalgiu, a prispieva tak k potláčaniu bolesti [28,35]. Aktivuje zvýšenie sekrécie sérotonínu vo viacerých oblastiach mozgu, vďaka čomu dochádza k redukcii intenzity odpovede na nociceptívne stimuly v talame [29]. Intratekálna aplikácia vitamínu B₁ inhibuje hyperalgiu mechanizmom aktivácie signálnej dráhy oxidu dusnatého proteínkinázou G [36]. Cyklický guanozín-monofosfát sa následne viaže na draslíkové kanály, čo

vedie k hyperpolarizácii, t. j. inhibícii šírenia signálov bolesti [29].

Pyridoxín

Regeneračné pôsobenie pyridoxínu spočíva v zlepšení výživy nervových buniek a syntéze neuromediátorov. Pyridoxín interaguje s intra- a superspinálnymi receptormi endogénnych opioidov ako aj neopioidných inhibičných neurotransmiterov bolesti (sérotonín, kyselina gamaaminomaslová) [30,37]. Pyridoxal-5-fosfát prispieva k premene dopy na dopamín a umožňuje konverziu ak-



Obr. 1. Miesto pôsobenia vysokodávkovaných B vitamínov (B₁, B₆, B₁₂) a ich porovnanie so štandardne používanými analgetikami.

CNS – centrálny nervový systém, TCA – tricyklické antidepresíva, SSRI – inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, NSA – nesteroidové antiflogistiká, B₁ – B₁ vitamín, B₆ – B₆ vitamín, B₁₂ – B₁₂ vitamín

Analgetické pôsobenie vysokodávkovaných B vitamínov – účinky podobné efektu ako:

NSA	znižujú zápalové mediátory, NFκB
LA, NSA	znižuje excitabilitu na periférii (Na)
LA, opiáty, α ₂ agonisty, gabapentín	znižujú vodivosť a excitabilitu v zadných rohoch miechy (Na, Ca)
opiáty, TCA, SSRI, gabapentín	interakcia s mediátormi bolesti
opiáty, TCA, SSRI	zvýšenie NA a 5HT v inhibičnej dráhe bolesti

Obr. 2. Vysvetlenie analgetického pôsobenia vysokodávkovaných B vitamínov (B₁, B₆, B₁₂) a ich porovnanie so štandardne používanými analgetikami.

LA – lokálne anestetiká, TCA – tricyklické antidepresíva, SSRI – inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, NSA – nesteroidové antiflogistiká, NFκB – nukleárny faktor kappa B, NA – noradrenalín, 5HT – 5 hydroxytryptamín = sérotonín

tivačného neurotransmitera glutamátu na inhibičný neurotransmitter gamaaminomaslovú kyselinu [38,39]. Okrem ovplyvnenia hladiny glutamátu ovplyvňuje aj počet kalciových kanálov na povrchu buniek a tiež prispieva k inhibícii hyperalgie [30,31].

Kobalamín

Kobalamín je dôležitý najmä pre remyelinizáciu, metabolizmus aminokyselín, homocysteínu a metionínu. Podporuje metabolizmus DNA (donor metylu), upreguluje génovú expresiu a zvyšuje syntézu bielkovín potrebných na regeneráciu nervového tkaniva [40]. Zvyšuje počet Schwannových buniek, myelinizovaných nervových vlákien, a tak prispieva k regenerácii myelinizovaných nervových vlákien. Dôležitú úlohu zohráva pri syntéze S-adenozylmetionínu ako aj neuromediátorov – sérotonínu, noradrenalínu a dopamínu, a prispieva tak k normálnej funkcii neurónov. Naopak, jeho nedostatok sa prejaví poškodením funkcie neurónov. Nedostatok kobalamínu spolu s oxidačným stresom a poklesom S-adenozylmetionínu majú za následok poškodenie nervových tkanív [20]. Metylácia fosfolipidov membrány nervových buniek vedie k poškodeniu myelínovej pošvy a k poruchám vodivosti. Zvýšenie produkcie metylmalónovej kyseliny vedie k poruchám syntézy mastných ky-

selín, čo sa prejaví abnormálnou myelinizáciou a poruchami prenosu. Zvýšená hladina cytokínov a nedostatok rasových faktorov vysvetľujú zmenené klinické a histopatologické zmeny pri nedostatku vitamínu B₁₂ [41,42].

ANALGETICKÉ PÔSOBENIE MONOTERAPIE VITAMÍNOV SKUPINY B V KLINICKEJ PRAXI

Viaceré práce prezentovali analgetické, resp. až anestetické pôsobenie samostatne alebo v kombinácii podávaných vitamínov B pri liečbe nociceptívnej ako aj neuropatickej bolesti – degeneratívne choroby miechy, reumatologické choroby, polyneuropatia a liečba pooperačnej bolesti [13].

Výsledky štúdií u pacientov s neuropatickou bolesťou ukázali, že vysoká dávka vitamínov B (B₁₂ v dávke 1 500 µg perorálne denne alebo 2 000 µg intramuskulárne 2-krát týždenne, B₁ v dávke 50 mg a B₆ v dávke 300 mg perorálne raz denne) je účinná v liečbe neuropatickej bolesti. Podobné výsledky pozorovali aj iní autori pri chronickej bolesti chrbta (low back pain). Intravenózna aplikácia 10 – 30g tiamínu pôsobila anesteticky [43,44]. Analgetický účinok trval 1 – 3 hod po aplikácii tiamínu. Podobne to bolo aj pri kyanokobalamíne [45]. Kombinácia všetkých troch vitamínov

B vo vysokej dávke a pri parenterálnej aplikácii sa osvedčila v retrospektívnej analýze 1 082 pacientov s rôznymi typmi polyneuropatie ako aj s cervikálnymi a lumbálnymi bolestivými syndrómami [46]. Iní autori konštatovali významnú redukciu polyneuropatických, neuritických a neuralgických symptómov (bolesť, parestézia, slabosť dolných končatín) po 3-týždňovej suplementácii vitamínov B [47]. Aj v prípade lumboischialgie alebo vertebrálneho syndrómu pacienti pocítovali pozitívny analgetický účinok, pokles fyzického postihnutia a zlepšenie funkčnosti. Liečba trvala len 10 dní a niektorí pacienti zaznamenali zlepšenie už po 3 dňoch. Vedľajšie účinky neboli pozorované [48]. Diabetickí pacienti pri liečbe vysokodávkovanými vitamínmi B profitovali po 8 týždňoch terapie zo významného zlepšenia citlivosti na teplotu (včasný symptóm polyneuropatie) [49,50] ako aj zrýchlenia vodivosti signálu [49]. Kombinácia vitamínov B bola prínosom aj pre pacientov s alkoholovou polyneuropatiou [50].

ANALGETICKÉ PÔSOBENIE KOMBINOVANEJ TERAPIE S VITAMÍNMI SKUPINY B V KLINICKEJ PRAXI

Pozitívne skúsenosti s podávaním vysokých dávok vitamínov B v kombinácii s nesteroidovými antiflogistikami potvr-

dili viaceré práce. Už v roku 1988 autori informovali o intenzívnejšom analgetickom účinku ako aj o vyššom počte pacientov bez bolesti po 7 dňoch terapie diklofenakom spolu s vysokodávkovanými vitamínmi B. Išlo o výsledky dvojito zaslepenej porovnávacej štúdie 190 pacientov s bolesťami cervikálnej a lumbálnej miechy [51]. Signifikantný rozdiel v prospech kombinácie vysokodávkovaných vitamínov B s diklofenakom oproti samotnému diklofenaku zaznamenali aj ďalší autori, a to v prípade bolestí v oblasti lumbálnej miechy (376 pacientov) alebo vertebrálnej mobility (123 pacientov) [52, 53], resp. pri osteoartritíde (80 pacientov) [54].

Benefit používania kombinácie vysokodávkovaných vitamínov B sa pozoroval nielen pri neuropatickej bolesti a v kombinácii s nesteroidovými antiflogistikami, ale aj v prípade pooperačnej bolesti v kombinácii s opiátmi [55]. Iní autori publikovali pozitívne skúsenosti s liečbou vysokodávkovanými vitamínmi B s dexametazónom pri degeneratívnych reumatických bolestiach (34 pacientov) a bolestiach v krížovej oblasti (low back pain) [56,57]. Podobne M. A. Mibielli et al. publikovali správu o pozitívnom účinku kombinácie vitamínov B (B_1 v dávke 50 mg, B_6 v dávke 50 mg a B_{12} v dávke 500 μ g) s 50 mg diklofenaku u pacientov s chronickou bolesťou chrbta (372 pacientov) v porovnaní s pacientmi liečenými samotným diklofenakom [58]. Vzhľadom na fyziologické funkcie vitamínov B nie je prekvapením ani benefit pre pacientov s diabetickou polyneuropatiou, ktorí profitovali z kombinácie s gabapentínom [26,59].

ZÁVER

Vitamíny skupiny B vo vyšších dávkach sa ukázali vo viacerých štúdiách ako aj metaanalýzach ako účinné adjuvanciá analgetickej liečby nielen neuropatickej (polyneuropatie, postherpetické neuralgie), ale aj nociceptívnej bolesti (osteoartritída, akútna bolesť chrbta, zlomenina krčka femuru). Výhodné je aj ich pôsobenie na hladinu sérového C-reaktívneho proteínu u pacientov so zápa-

lom. Ani v prípade nociceptívnej, ani v prípade neuropatickej bolesti sa však zatiaľ nepodarilo zistiť najúčinnšie dávkovanie. Dávky v štúdiách sa líšia. Z publikovaných prác však vyplýva, že dávkovanie 100 mg tiamínu, 100 mg pyridoxínu a 1 000 μ g kyanokobalamínu je často používanou voľbou pri intramuskulárnej aplikácii, resp. časté dávkovanie je 150 mg benfotiamínu, 150 – 360 mg pyridoxínu a 1 000 μ g kyanokobalamínu pri perorálnej aplikácii.

Literatúra

- Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor* 2016; 17(1): 52–56. doi: 10.5935/1806-0013.20160013.
- Gomes AV, Coutinho C, Geller M. Therapeutic properties of the B-complex vitamins (B₁, B₆, B₁₂) and their pharmacologic associations. *Revista Brasileira de Medicina* 2006; 63(3): 111–117.
- European Medicines Agency. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144854.pdf.
- European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 2012. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf.
- Charonnat R, Lechat P. Waking phenomenon in corneal anesthesia. *Therapie* 1953; 8(5): 704–710.
- Luong KV, Nguyen LT. The impact of the thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res* 2012; 4(3): 153–160. doi: 10.4021/jocmr.890w.
- Tallaksen CM, Sande A, Bohmer T et al. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in human blood, plasma and urine after 50 mg intravenously or orally. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44(1): 73–78.
- Smithline H, Donnino M, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of high dose oral thiamine hydrochloride in healthy subjects. *BMC Clin Pharmacol* 2012; 12: 4. doi: 10.1186/1472-6904-12-4.
- Osiezagha K, Ali S, Freeman C et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci* 2013; 10(4): 26–32.
- Minárik P, Mináriková D. Tiamín a benfotiamín – patogeneticky orientovaná liečba diabetických komplikácií. *Súč Klin Pr* 2012; 2: 35–44.
- Borecký P, Buran I, Borecká D et al. Vitamíny skupiny B a ich terapeutické použitie v neurológii. *Súč Klin Pr* 2013; 1: 51–60.
- Siow YL, Dakshinamurti K. Neuronal DOPA decarboxylase. *Ann NY Acad Sci* 1990; 585: 173–188.
- Ahmad I, Mirza T, Qadeer K et al. Vitamin B₆: deficiency diseases and methods of analysis. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26(5): 1057–1069.
- Crabtree MJ, Tatham AL, Hale A et al. Critical role for tetrahydrobiopterin recycling by dihydrofolate reductase in regulation of endothelial nitric-oxide synthase coupling relative importance of the *de novo* biopterin synthesis versus salvage pathways. *J Biol Chem* 2009; 284(41): 28128–28136. doi: 10.1074/jbc.M109.041483.
- Bendall JK, Douglas G, McNeill E et al. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20(18): 3040–3077. doi: 10.1089/ars.2013.5566.
- Lui A, Lumeng L, Aronoff GR et al. Relationship between body stores of vitamin B₆ and plasma pyridoxal-P clearance: metabolic balance studies in humans. *J Lab Clin Med* 1985; 106(5): 491–497.
- Spinneker A, Sola R, Lemmen V et al. Vitamin B₆ status, deficiency and its consequences – an overview. *Nutr Hosp* 2007; 22(1): 7–24.
- SPC Milgamma N. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavn-strnka/slovensk-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=67068.
- European commission health & consumer protection directorate-general. Directorate C – Scientific Health Opinions. Unit C3 – Management of scientific committees II. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B₆. 2000. Available at : https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out80c_en.pdf.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007; 21(3): 113–130. doi: 10.1016/j.blre.2006.05.001.
- Zochodne DW, Levy D. Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2005; 51(3): 255–267.
- Recknor JB, Mallapragada SK. Nerve Regeneration: Tissue Engineering Strategies. In: Bronzino JD. *The biomedical engineering handbook*. (3rd ed.) Boca Raton: CRC Taylor & Francis 2006.
- Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr* 2015; 6(2): 147–153. doi: 10.3945/ain.114.007526.
- Rivlin RS. Riboflavin (vitamin B₂). In: Zemleni J, Rucker RB, McCormick DB et al. *Handbook of Vitamins*. (4th ed.) Boca Raton: CRC Press 2007.
- Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients* 2016; 8(2): 68. doi: 10.3390/nu8020068.
- Mimenza AA, Aguilar NG. Comparative clinical trial of safety and tolerability of gabapentin plus vitamin B₁/B₁₂ versus pregabalin in the treatment of painful peripheral. *J Pain Relief* 2014; 53: 2–6. doi: 10.4172/2167-0846.83-006.
- Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B₁₂ (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009; 88(3): 203–220. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.004.

28. Itokawa Y, Cooper JR. Ion movements and thiamine. II. The release of the vitamin from membrane fragments. *Biochim Biophys Acta* 1970; 196(2): 274–284.
29. Reyes-García G, Medina-Santillán R, Rocha-González H et al. Synergistic interaction between spinal gabapentin and oral B vitamins in a neuropathic pain model. *Proc West Pharmacol Soc* 2003; 46: 91–94.
30. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL et al. 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. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.027.
31. Dakshinamurti K, Sharma SK, Geiger JD. Neuroprotective actions of pyridoxine. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1647(1–2): 225–229.
32. Fujii A, Matsumoto H, Yamamoto H. Effect of vitamin B complex on neurotransmission and neurite outgrowth. *Gen Pharmacol* 1996; 27(6): 995–1000.
33. Bã A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 23(7): 923–931. doi: 10.1007/s10571-008-9297-7.
34. Martin P, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27(2): 134–142.
35. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2009; 110(2): 387–400. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942f1e.
36. Song XJ, Wang ZB. Activation of cGMP-PKG signaling pathway mediates thiamine induced-inhibition of thermal hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *FASEB J* 2003; 439: 7.
37. Plaitakis A, Nicklas WJ, Berl S. Thiamine deficiency: selective impairment of the cerebellar serotonergic system. *Neurology* 1978; 28(7): 691–698.
38. Büyükkuroglu ME, Gepdiremen A, Tas-tekin A et al. Pyridoxine may protect the cerebellar granular cells against glutamate-induced toxicity. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77(5): 336–340. doi: 10.1024/0300-9831.77.5.336.
39. Bowling FG. Pyridoxine supply in human development. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22(6): 611–618. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.05.003.
40. Pfohl-Leszkowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry* 1991; 30(32): 8045–8051.
41. Mixcoatl-Zecuatl T, Quiñones-Bastidas GN, Caram-Salas NL et al. Synergistic antiallosteric interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30(6): 431–441. doi: 10.1358/mf.2008.30.6.1232963.
42. Jermendy G. Evaluating thiamine deficiency in patients with diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(2): 120–121. doi: 10.3132/dvdr.2006.014.
43. Lenot G. Note sur l'aneurine, anesthésique général. *Ann Anesthésiol* 1966; 7 (Suppl 1): 173–175.
44. Mazzoni P, Valenti F. Un nuevo anestésico general per via endovenosa - la tiamina. *Acta Anaesth (Padova)* 1964; 15: 815–828.
45. Aiazzi MM, Donatelli L. *Trattato di farmacologia*. 2ª Edizione. Milano: Casa Ed. Vallardi, 1971.
46. Wörschhauser S, Koehler CO. Beurteilung der wirksamkeit und vertraeglichkeit von parenteral angewendetem neurobion anhand von 1082 retrospektiv erhoben. 1991. Fallberichten. Interne Unterlagen Merck KGaA.
47. Eckert M, Schejbal P. Therapie von neuropathien mit einer vitamin-B-kombination. *Fortschr Med* 1992; 110(29): 544–548.
48. Destito D, Canonico N, Tentori-Montalto T. Analgesic activity of vitamins B1, B6 and B12 in the painful vertebral syndrome. *Acta Vitaminol Enzymol* 1985; 7(1–2): 9–18.
49. Tong HI. Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore* 1980; 9(1): 65–70.
50. Láhoda E, Werner W. Therapeutische Möglichkeiten bei polyneuropatien. Reinbeck: Einhorn-Press Verlag 1985: 57–64.
51. Lettko M. Additive clinical efficacy of B-vitamins orally co-administered with the NSAID diclofenac. Associated Symposium to the 5th World Congress on Pain. HU Gerbershagen, M. Zimmermann (eds). Hamburg, Germany 1987.
52. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M. 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.
53. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study: diclofenac + vitamins B1, B6, and B12 versus diclofenac in patients with acute symptoms in the lumbar spinal region: a multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 68(20): 116–120.
54. Nunes CP, Oliveira PC, Oliveira JM et al. A double-blind, comparative, placebo-controlled study in two arm of the safety and efficacy of the anti-inflammatory and analgesic action of the association of cyanocobalamin, pyridoxine chlorhydrate, thiamine mononitrate and diclofenac sodium in tablets, in patients with osteoarthritis. *Rev Bras Med* 2005; 62(11): 486–491.
55. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G et al. Combination of diclofenac plus B-vitamins in acute pain after tonsillectomy: A pilot study. *Proc West Pharmacol Soc* 2003; 46: 88–90.
56. Hidd DA, Fiat JA. Vitaminas do complexo B com dexametasona no tratamento de distúrbios dolorosos e inflamatórios originados de processos degenerativos articulares e extra-articulares reumatisma. *F Méd* 1977; 74(6).
57. Medina-Santillán R, Reyes-García G, Sánchez Mejía JL. Dexamethasone alone versus dexamethasone plus complex B vitamins in the therapy of low back pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2000; 43: 69–70.
58. 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): 2589–2599. doi: 10.3111/13696990903246911.
59. Mimenza AA, Aguilar NS. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabet Res* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739211/pdf/JDR2016-4078695.pdf>.

PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.^{1,2}
MUDr. Milan Grofik³

¹ Katedra farmakológie a toxikológie

² Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

³ Neurologická klinika JLF a UN Martin

a UK Bratislava

foltanova@pharm.uniba.sk