

Rola witamin z grupy B oraz monofosforanu urydyny – substancji odżywczych w leczeniu bólu neuropatycznego

The role of group B vitamins and uridine monophosphate – nutrients in the treatment of neuropathic pain

Marta Durka-Kęsy, Adam Stępień

Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień



Marta Durka-Kęsy
Starszy asystent Kliniki
Neurologii Wojskowego
Instytutu Medycznego
w Warszawie.

STRESZCZENIE

Ból neuropatyczny, który potocznie można nazwać bólem uszkodzonego nerwu, jest objawem pojawiającym się w przebiegu licznych jednostek chorobowych. Typową cechą bólu neuropatycznego stanowi zła reakcja na standardowe leczenie przeciwbólowe. Leczenie chorób, w których pojawia się ból neuropatyczny, jest długotrwałe z powodu powolnej regeneracji nerwów. Ponadto w wielu przypadkach pełna regeneracja układu nerwowego jest niemożliwa, co powoduje, że ból towarzyszy choremu do końca życia. Z powodu nieskuteczności typowego leczenia przeciwbólowego oraz przewlekłości chorób przebiegających z bólem neuropatycznym wielu lekarzy i pacjentów sięga po substancje odżywcze w celu wspomaganie procesu regeneracji oraz poprawy skuteczności dotychczasowego leczenia. Suplementacja witaminami i innymi substancjami, tj. monofosforanem urydyny, może być brana pod uwagę u chorych z bólem neuropatycznym z powodu wieloletniego doświadczenia w zastosowaniu tej grupy leków oraz ich dobrej tolerancji. Ponadto należy pamiętać o niekorzystnym wpływie niedoboru witamin na funkcje układu nerwowego przy jego dużym rozpowszechnieniu u osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z wybranymi jednostkami chorobowymi, m.in. z alkoholizmem lub chorobami przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, neuropatie, substancje odżywcze, witaminy

NAJWAŻNIEJSZE

Witaminy i suplementy mogą wspomagać proces regeneracji nerwów.

HIGHLIGHTS

Vitamins and supplements can help the nerve regeneration process.

Rola witamin z grupy B oraz monofosforanu urydyny – substancji odżywczych w leczeniu bólu neuropatycznego
M. Durka-Kęsy, A. Stępień

ABSTRACT

Neuropathic pain, which can commonly be called pain of the damaged nerve, is a symptom that appears in the course of numerous disease entities. A typical feature of neuropathic pain is poor response to standard pain killers. Treatment of diseases in which neuropathic pain occurs is long-term due to slow nerve regeneration. Moreover, in many cases full regeneration of the nervous system is impossible, which causes the pain to accompany the patient for the rest of his life. Due to the ineffectiveness of typical analgesic treatment and chronicity of diseases with neuropathic pain, many doctors and patients use nutrients to support the regeneration process and improve the effectiveness of current treatment. Supplementation with vitamins and other nutrients should be taken into account in patients with neuropathic pain due to many years of experience in the use of this group of drugs and their good tolerance. In addition, one should remember about the adverse effect of vitamin deficiencies on the functions of the nervous system with a high prevalence of vitamin deficiencies in the elderly and people with selected disease entities, including alcoholism and digestive tract diseases.

Key words: neuropathic pain, neuropathies, nutrients, vitamins

BÓL NEUROPATYCZNY

Ze względu na szerokie spektrum chorób przebiegających z towarzyszącymi doznaniem bólowymi wyróżniono ból fizyczny i ból psychogeny, zaś ból fizyczny został sklasyfikowany jako receptorowy, neuropatyczny i mieszany. Ból psychogeny może współwystępować z innymi rodzajami bólu, ponieważ doznania bólowe pojawiające się w wyniku uszkodzenia tkanek są powodem zaburzeń snu, zaburzeń nastroju i niepełnosprawności. Ból psychogeny modyfikuje i nasila inne rodzaje bólu.

Zgodnie z definicją Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań Bólu (IASP, *International Association for the Study of Pain*) ból neuropatyczny (NeP) jest bólem zainicjowanym lub spowodowanym bezpośrednim uszkodzeniem lub dysfunkcją somatycznego układu nerwowego. Wyróżniamy też, znacznie częstszy w życiu codziennym, ból receptorowy (NocP), związany ze stymulacją receptorów bólowych, czyli nocycceptorów [1, 2].

Ból neuropatyczny (NeP), nazywany też neuralgią, jest nieprzyjemnym doznaniem opisywanym m.in. jako pieczenie, pulsowanie, palenie, wrażenie przebiegającego prądu. Ból neuropatyczny może się pojawiać spontanicznie (pomimo braku działającego bodźca) albo w odpowiedzi na bodźce, które nie powinny być bolesne (alodynia) lub które wywołują nadmierną reakcję na bolesny bodziec (hiperalgezja). Uszkodzenie układu nerwowego często powoduje pojawienie się również objawów ubytkowych związanych z uszkodzeniem włókien czuciowych, ruchowych lub autonomicznych.

Ból receptorowy, spowodowany podrażnieniem receptorów bólowych, zazwyczaj nie wymaga długotrwałego leczenia, natomiast ból neuropatyczny może się utrzymywać przez miesiące lub lata z powodu powolnej regeneracji układu nerwowego. Diagnostyka NeP opiera się na danych

z wywiadu oraz badania przedmiotowego, badaniach laboratoryjnych, elektrofizjologicznych, tj. elektromiografii i somatosensorycznych potencjałach wywołanych, a także na badaniach obrazowych (RTG, TK lub MRI). W niektórych przypadkach konieczne są badania histopatologiczne lub badania genetyczne. W leczeniu bólu receptorowego lekiem pierwszego wyboru jest acetaminofen, ze względu na jego bezpieczeństwo i dobrą tolerancję. Stosuje się również niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub selektywne inhibitory COX-2 ze względu na ich działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne. Wybierając NLPZ lub selektywne inhibitory COX-2, należy brać pod uwagę ich możliwy negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, pokarmowy oraz na czynność nerek. W przypadku bólu o natężeniu umiarkowanym lub silnym powinno się rozważyć dołączenie słabego opioidu, np. tramadolu, lub silnego opioidu. W przypadku NeP standardowe leczenie za pomocą acetaminofenu, NLPZ i inhibitorów COX-2 zwykle jest nieskuteczne. Farmakoterapia NeP obejmuje leki przeciwpadaczkowe, tj. pregabalinę i gabapentynę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny/noradrenaliny. Jako leczenie drugiej linii w NeP proponuje się słabe lub silniejsze opioidy [3, 4].

PRZYKŁADY CHOROÓB PRZEBIEGAJĄCYCH Z BÓLEM NEUROPATYCZNYM

Ból neuropatyczny może się pojawić w przebiegu uszkodzenia nerwów na każdym poziomie drogi czuciowej. Przyczyną NeP może być uszkodzenie pojedynczego nerwu obwodowego (tzw. mononeuropatia) lub splotu barokowego i lędźwiowo-krzyżowego, np. w przebiegu urazu, zespołu z ucisku, półpaśca lub nacieku nowotworowego, z powodu uszkodzenia korzenia nerwowego, w przebiegu polineuropatii (np. cukrzycowej, alkoholowej) lub z powodu uszkodzenia centralnego układu nerwowego (ból

wzgórzowy). Bardzo bolesnymi chorobami przebiegającymi z NeP są neuralgia nerwu trójdzielnego i zespół złożonego bólu regionalnego, nazywany też zespołem Sudecka lub zespołem algodystroficznym (CRPS, *complex regional pain syndrome*).

Zespół bólowy kręgosłupa okolicy lędźwiowo-krzyżowej

Przykładem najczęściej występującego w populacji bólu neuropatycznego jest tzw. ból krzyża (LBP, *low back pain*). Nie mniej niż 75% całej populacji doświadcza co najmniej 1 epizodu LBP w ciągu życia, a jego roczne rozpowszechnienie wynosi 15–45%. Do ok. 6% dorosłych w wieku 20–89 lat cierpi na przewlekły ból o charakterze LBP trwający co najmniej 3 miesiące w ciągu roku [5].

Ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa można podzielić na ból krzyża nieswoisty, ból krzyża swoisty, zespoły korzeniowe oraz ból mięśniowo-powięziowy. Ból krzyża swoisty to przewlekły ból bez towarzyszących objawów korzeniowych spowodowany zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa. Potocznie określa się go lumbago, postrzałem lub zapaleniem korzonków. Należy zaznaczyć, że nazwa *zapalenie korzonków* jest podwójnie nieprawidłowa, gdyż w tej jednostce chorobowej nie dominuje proces zapalny, a poprawną nazwą struktur tworzących nerwy rdzeniowe są korzenie, a nie korzonki [6]. Ból krzyża swoisty jest spowodowany konkretną jednostką chorobową, m.in. nowotworem, zmianami pourazowymi, dyskopatią, stenozą kanału kręgowego i kręgozmykiem. Przyczynę zespołów korzeniowych stanowi zaś ucisk na korzeń z powodu przemieszczenia jądra galaretowatego. Przebiegają one z bólem promieniującym wzdłuż nerwu obwodowego powstającego z uciśniętego korzenia. Mogą się też pojawić objawy ubytkowe wynikające z uszkodzenia korzenia, tj.: niedoczulica, niedowład i zaburzenia zwieraczy; wówczas chory wymaga pilnej interwencji neurochirurgicznej. Ponadto duża część populacji doświadcza w ciągu życia bólu mięśniowo-powięziowego zlokalizowanego w okolicy pleców, który jest częstą dolegliwością o ostrym początku.

Zespół cieśni kanału nadgarstka

Zespół cieśni kanału nadgarstka (CTS, *carpal tunnel syndrome*) stanowi przykład mononeuropatii, która wiąże się z nasilonymi dolegliwościami bólowymi o charakterze NeP. Charakterystyczną cechą CTS jest nasilanie się objawów podczas snu oraz wykonywania czynności manualnych, co uniemożliwia zarówno wypoczynek nocny, jak i pracę zarobkową. Zespół cieśni kanału nadgarstka to najczęstsza neuropatia z ucisku (występuje u 3–6% populacji), przy czym kobiety chorują ok. 2–5 razy częściej. Jest on spowodowany uszkodzeniem nerwu pośrodkowego w przebiegu

ucisku w obrębie kanału nadgarstka utworzonego przez kości nadgarstka i więzadło poprzeczne. Do pojawienia się CTS predysponują: ciąża, praca związana z powtarzalnymi ruchami ręki i choroby przebiegające z obrzękiem lub prowadzące do zwężenia kanału nadgarstka (niedoczynność tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, urazy nadgarstka, guzy w obrębie kanału nadgarstka, amyloidoza, sarkoidoza, borelioza i dializoterapia). Pierwszymi objawami ucisku nerwu pośrodkowego są ból w obrębie nadgarstka oraz parestezje i zaburzenia czucia w obrębie skóry unerwionej przez nerw pośrodkowy (skóra ręki i I–IV palca). W przypadku choroby nieleczonej dołączają się objawy uszkodzenia włókien ruchowych nerwu pośrodkowego – zanik mięśni kłębku kciuka i osłabienie mięśni unerwionych przez nerw pośrodkowy. Chory zgłasza wówczas upośledzenie wykonywania precyzyjnych ruchów ręką, np. podczas zapinania guzików, i wypadanie przedmiotów z rąk. Diagnozę CTS można potwierdzić za pomocą elektroneurografii i elektromiografii (ENG/EMG). W niektórych przypadkach wykorzystuje się również badania obrazowe, tj. USG i MRI.

Podstawową metodę terapii stanowi leczenie chirurgiczne, skuteczne u 70–80% chorych. Skuteczność leczenia jest mniejsza u pacjentów, u których doszło do ciężkiego uszkodzenia nerwu pośrodkowego. U chorych oczekujących na zabieg chirurgiczny można zmniejszyć dolegliwości bólowe poprzez zastosowanie unieruchomienia nadgarstka za pomocą szyny lub ortezy. Chorym proponowane są również iniekcje z glikokortykosteroidów do kanału nadgarstka, które w części przypadków powodują czasowe ustąpienie dolegliwości, jednak ich długotrwały efekt jest wątpliwy. Jako profilaktykę CTS można zastosować zasady ergonomii miejsca pracy, np. poprzez wymianę klawiatury i podkładki pod myszkę, aczkolwiek CTS trudno uniknąć, ponieważ choroba ta często wynika z budowy nadgarstka uwarunkowanej genetycznie.

Uszkodzenie splotu barkowego

Uszkodzenie splotu barkowego jest częstszą pleksopatią niż uszkodzenie splotu lędźwiowo-krzyżowego. Uszkodzenie splotu barkowego może być m.in. powikłaniem porodu siłami natury, które ma miejsce u 0,5–0,9% noworodków. Okołoporodowe uszkodzenie splotu ramiennego zostało opisane po raz pierwszy w 1779 r. przez Williama Smelliego.

Większość uszkodzeń splotu barkowego w trakcie porodu jest spowodowana naciągnięciem lub zerwaniem splotu barkowego w wyniku nadmiernego pociągania główki płodu w trakcie porodu po stwierdzeniu dystocji barkowej [7]. Inną częstą przyczyną uszkodzeń splotu barkowego są urazy w wyniku bezpośredniego upadku na bark powstałe np. podczas uprawiania sportu (m.in. jazdy konnej, kolarstwa)

lub w przebiegu wypadków komunikacyjnych. Uszkodzenie splotu barkowego może być też jatrogenne i może do niego dojść m.in. podczas cewnikowania żyły podobojczykowej, wykonywania zabiegów wewnątrznaczyniowych z dostępu przez tętnicę promieniową, a także w następstwie zabiegów torakochirurgicznych. Przyczyną uszkodzenia nerwów może być też naciek nowotworowy czy radioterapia. Objawy mogą się pojawić nawet po 20 latach od radioterapii okolicy barku.

Chorobą przebiegającą z silnym bólem oraz objawami uszkodzenia splotu barkowego jest idiopatyczna neuralgia amiotroficzna (zespół Parsonage'a–Turnera), jednostka chorobowa o nieznanym etiologii, w której występuje uszkodzenie splotu ramiennego. Rozpoznanie zespołu Parsonage'a–Turnera ustala się po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia splotu ramiennego.

Rzadkim powodem uszkodzenia splotu barkowego jest zespół z ucisku nazywany zespołem górnego otworu klatki piersiowej, którego przyczyną może być dodatkowe żebro szyjne. Uszkodzenie splotu barkowego może być zaś przyczyną wiotkiego porażenia całej kończyny górnej lub tylko jej części. Uszkodzenie górnej części splotu barkowego typu Duchenne'a–Erba powoduje niedowład mięśni odwodzących, rotatorów zewnętrznych stawu ramiennego oraz zginaczy stawu łokciowego. W tym przypadku porażenie obejmuje mięśnie nadgrzebieniowe, podgrzebieniowe, naramienny, dwugłowy oraz kruczo-ramienny.

Uszkodzenie dolnej części splotu barkowego typu Déjerine-Klumpke (eponim pochodzi od Augusty Marii Déjerine-Klumpke, pierwszej kobiety, która uzyskała tytuł doktora medycyny we Francji) przebiega z niedowładem drobnych mięśni ręki i zginaczy długich palców spowodowanym osłabieniem mięśni zginaczy i prostowników przedramienia oraz drobnych mięśni ręki.

W diagnostyce uszkodzeń splotu barkowego stosowane są: elektroneurografia i elektromiografia (ENG/EMG) oraz badania obrazowe, tj. RTG, USG i MRI. Leczenie i rokowanie jest zależne od przyczyny uszkodzenia splotu barkowego i stopnia uszkodzenia wychodzących z niego nerwów. W przypadku naciągnięcia nerwów splotu barkowego lub niezbyt długiego ucisku można liczyć na samoistny powrót funkcji kończyny w ciągu 3–4 miesięcy. Wówczas proponuje się chorym głównie rehabilitację. W przypadku przerwania ciągłości nerwów splotu barkowego konieczny jest zabieg neurochirurgiczny. W krótkim czasie od urazu możliwe są operacje zespolenia nerwów (tzw. zabiegi pierwotne). W późniejszym okresie można wykonać autoprzeszczepki bądź przeniesienie nerwów lub rekonstrukcyjne operacje

naprawcze mięśni i ścięgien porażonej kończyny. Ze względu na szybko postępujący zanik mięśni nieunierwionych leczenie chirurgiczne powinno być proponowane niezwłocznie, gdyż po 12.–18. miesiącu od urazu powrót funkcji zanikłych mięśni może być niemożliwy.

Polineuropatie

Polineuropatie stanowią dużą grupę chorób, w których przebiegu dochodzi do jednoczesnego upośledzenia wielu nerwów obwodowych. Objawy kliniczne zależą od rodzaju zajętych włókien. W większości przypadków proces chorobowy dotyczy zarówno włókien czuciowych, ruchowych, jak i autonomicznych, jednak możliwe jest izolowane uszkodzenie jedynie włókien czuciowych lub ruchowych. Najczęściej objawy są symetryczne. Typowo stwierdzana jest przewaga zajęcia odcinków odsiebnych w stosunku do dosiebnych, a także kończyn dolnych w stosunku do górnych.

Uszkodzenie włókien ruchowych nerwów obwodowych jest przyczyną wiotkiego niedowładu mięśni z ich zanikiem dotyczącym początkowo dystalnych części kończyn. Uszkodzenie włókien czuciowych objawia się upośledzeniem wszystkich rodzajów czucia (szczególnie wibracji), parestezjami opisywanymi przez chorych jako mrowienie, palenie, drętwienie, oraz pojawieniem się bólu neuropatycznego. Objawy czuciowe początkowo obejmują przede wszystkim ręce i stopy w lokalizacji „rękawiczek i skarpetek”. Uszkodzenie włókien autonomicznych objawia się zmianami troficznymi skóry oraz zaburzeniami potliwości i ucieplenia skóry.

Lista chorób przebiegających z polineuropatią jest bardzo długa. Jej częstą przyczyną są choroby metaboliczne, tj.: cukrzyca, mocznica, choroby wątroby, ostra porfiria przezywana, niedobór witamin, w tym z grupy B₁₂, a także niedoczynność lub nadczynność tarczycy.

Neuropatie toksyczne mogą być wywołane nadużywaniem alkoholu, zatruciem arsenem, talem, łożem, środkami ochrony roślin i innymi substancjami chemicznymi. Polineuropatia występuje u znacznego odsetka osób z chorobami nowotworowymi ze względu na proces zapalny towarzyszący chorobom rozrostowym oraz wpływ stosowanych leków. Uszkodzenie licznych nerwów obwodowych może się pojawić również w przebiegu chorób tkanki łącznej, gammopatii monoklonalnych oraz chorób zakaźnych, m.in. boreliozy, trądu i błonicy. Do rzadkości nie należą neuropatie uwarunkowane genetycznie, jednak u wielu osób nie są one zdiagnozowane, ponieważ ich przebieg często jest łagodny. Uszkodzenie nerwów obwodowych może być spowodowane procesem zapalnym skierowanym konkretnie

przeciwno elementom obwodowego układu nerwowego. Do tej grupy chorób zalicza się m.in. zespół Guillaina–Barrégo i przewlekłą polineuropatię demielinizacyjną.

SUBSTANCJE ODŻYWCZE STOSOWANE W LECZENIU CHOROBY OBWODOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Substancje odżywcze (m.in. witaminy) są proponowane pacjentom jako leczenie wspomagające polineuropatii o różnej etiologii (np. ból neuropatyczny w polineuropatii cukrzycowej lub alkoholowej), porażeni i stanów zapalnych nerwów obwodowych, zapaleniu wielonerwowych, rwy kulszowej i encefalopatii, a także w nerwobólach, bólach mięśniowych oraz stawowych.

Witaminy z grupy B stosowane są od dawna jako leki wspomagające leczenie przeciwbólne. Uważa się, że mogą one poprawiać przewodnictwo nerwowe, zmniejszać wrażliwość na nocycyptywne bodźce niemechaniczne oraz przywracać funkcję uszkodzonych nerwów obwodowych. Na poziomie komórkowym witaminy z grupy B wpływają na metabolizm węglowodanów, a także na zmniejszenie stężenia pochodnych glutamianu wewnątrz komórek nerwowych oraz gęstości kanałów wapniowych na ich powierzchni. Powoduje to zmniejszenie stresu oksydacyjnego i uszkodzeń komórek nerwowych.

Witamina B₁ (tiamina)

Witamina B₁ (tiamina) jest substancją egzogenną, którą musimy dostarczyć z pożywieniem. Produktami bogatymi w tę witaminę są: warstwa zewnętrzna ziaren zbóż, wątroba, mięso czerwone, mleko, jaja, drożdże i rośliny strączkowe. Zalecana dawka dobową (RDA, *recommended dietary allowance*) dla mężczyzn wynosi 1,2–1,5 mg, a dla kobiet – 1,0–1,1 mg. Tiamina jest kofaktorem enzymów biorących udział w podstawowych procesach metabolizmu komórek, tj. biosyntezie i degradacji aminokwasów oraz węglowodanów. Uczestniczy ona również w syntezie acetylocholin, kluczowego neurotransmitera warunkującego prawidłowe przekazywanie impulsów nerwowych. Niedobór tiaminy powodował chorobę beri-beri, powszechną w XIX w. wśród ubogiej ludności Azji z powodu diety opartej na łuskany ryżu. Choroba beri-beri przebiegała z symetryczną polineuropatią czuciowo-ruchową, napadami drgawkowymi, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i nadciśnieniem tętniczym.

W obecnych czasach niedoboru tiaminy możemy się spodziewać u osób odżywiających się nieprawidłowo, m.in. w grupie chorych uzależnionych od alkoholu lub u pacjentów z zespołem upośledzonego wchłaniania. Jej niedobór jest częsty u osób starszych z powodu nierzadkiego stosowa-

wania przez nie leków moczopędnych. Ponadto u pacjentów z cukrzycą występuje większe zapotrzebowanie na tę witaminę. Ma ona działanie przeciwbólne [8].

Witamina B₆

Mianem witaminy B₆ określa się w istocie 6 biologicznie aktywnych form witaminy B₆, do których należą: pirydoksyna, pirydoksal i pirydoksamina. Produktami bogatymi w witaminę B₆ są: mięso, ryby, drób, jaja, mleko, drożdże, warzywa (kapusta, groszek zielony, kalafior, marchew, szpinak, ziemniaki, fasola), zboża (kieszoń pszenicy), soja i orzeszki ziemne. Z powodu dużej liczby produktów spożywczych zawierających witaminę B₆ do jej niedoboru dochodzi rzadko. Może być on spowodowany m.in. stosowaniem leku przeciwprątкового – izoniazydu, będącego inhibitorem pirydoksyny. RDA witaminy B₆ wynosi 1,4 mg. Witamina B₆ bierze udział w metabolizmie aminokwasów, tłuszczów i węglowodanów oraz uczestniczy w syntezie enzymów, hormonów, hemoglobiny, prostaglandyn, sfingolipidów i neurotransmiterów, ma również działanie przeciwbólne.

Niedobór witaminy B₆ jest przyczyną łojotokowego zapalenia skóry, zapalenia błon śluzowych, niedokrwistości mikrocytarnej, polineuropatii, encefalopatii i padaczki. Także jej przedawkowanie może prowadzić do wystąpienia polineuropatii czuciowej i autonomicznej. Witamina B₆ może mieć szkodliwe działanie w dawce od 50 mg/24 h stosowanej przez dłuższy czas.

Witamina B₉ (kwas foliowy)

Nazwę *kwas foliowy* zaczerpnięto od łacińskiego słowa *folianum* (oznaczającego „liść”), ponieważ źródłem witaminy B₉ są surowe zielone warzywa, m.in.: brukselka, szpinak, szparagi, sałata, brokuły i kapusta włoska. Witaminę B₉ zawierają też pełne ziarna zbóż, rośliny strączkowe (groch, fasola) i owoce cytrusowe. Pod wpływem wysokiej temperatury, promieni słonecznych lub nieodpowiedniego pH szybko ulega ona rozkładowi, w związku z czym świeże warzywa liściaste w temperaturze pokojowej tracą w ciągu kilku dni większość folianów.

Zapotrzebowanie na kwas foliowy dla osoby dorosłej to 180–200 mcg/24 h. Ponieważ reguluje on rozwój komórek nerwowych w okresie płodowym, kobiety ciężarne powinny przyjmować dawkę 400 mcg/24 h. Kwas foliowy jest niezbędny do wzrostu i rozmnażania wszystkich komórek ustrojowych, m.in. układu krwiotwórczego, ponieważ bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych. Uczestniczy on również w przekształceniu homocysteiny w metioninę, która jest substratem do powstawania neurostymulatorów – serotoniny i noradrenaliny, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego.

Niedobór kwasu foliowego powoduje niedokrwistość makrocytarną, stany zapalne języka oraz błony śluzowej warg, niskorosłość u dzieci i młodzieży oraz wady cewy nerwowej u płodów (rozszczep kręgosłupa, bezmózgowie). Często stosowane leki – metotreksat, sulfonamidy i trimetoprym są antagonistami kwasu foliowego.

Witamina B₁₂ (kobalamina)

Witamina B₁₂ znajduje się w produktach zwierzęcych – mięsie, rybach, skorupiakach, drobiu, jajach i nabiale. Zawierają ją również grzyby. Jej RDA wynosi 2,5 mg. Do wchłaniania witaminy B₁₂ niezbędny jest czynnik wewnętrzny Castle'a, produkowany w komórkach okładzinowych żołądka (IF, *intrinsic factor*), toteż częstą przyczyną jej niedoboru są choroby błony śluzowej żołądka. Innymi przyczynami niedoboru witaminy B₁₂ są nieprawidłowa dieta (np. wegańska) i choroba jelit.

Zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ stwierdza się u 10–20% osób po 65. r.ż. z powodu częstego w tej grupie wiekowej zaniku błony śluzowej żołądka, nosicielstwa *Helicobacter pylori* oraz stosowania blokerów pompy protonowej i metforminy.

W suplementacji witaminą B₁₂ stosowana jest cyjanokobalamina lub metylokobalamina. Metylokobalamina to aktywna forma witaminy B₁₂, która ma przewagę nad innymi jej postaciami, gdyż w dużej mierze jest magazynowana w tkankach i nie zawiera toksycznego cyjanku [9].

Witamina B₁₂ to regulator procesów krwiotwórczych, procesów podziału komórek i syntezy DNA. Jest niezbędna do wytwarzania fosfolipidów błon komórkowych i osłonek mielinowych, w cyklu aktywnego metylu jest kofaktorem metylotransferazy homocysteinowej, która katalizuje przemianę homocysteinę w metioninę, a ponadto bierze udział w przekształceniu metylomalonylokoenzymu A w sukcylokoenzym A i w konwersji rybonukleotydów w dezoksyrybonukleotydy.

W badaniach przeprowadzonych z użyciem metylokobalaminy zaobserwowano jej potencjalny efekt przeciwbólowy u konkretnych pacjentów i na modelach zwierzęcych, stwierdzono pozytywny wpływ na leczenie m.in. niespecyficznego bólu krzyża, bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej, nerwobólu językowo-gardłowego i neuralgii nerwu trójdzielnego, przy czym mechanizmy leżące u podstaw działania przeciwbólowego metylokobalaminy są słabo poznane.

Niedobór witaminy B₁₂ wywołuje niedokrwistość megaloblastyczną (chorobę Addisona-Biermera), zanikowe zapalenie języka, polineuropatię czuciową oraz zwyrodnienie

sznurów tylnych rdzenia. Zwyrodnienie sznurów tylnych rdzenia przebiega z ataksją wynikającą z zaburzeń czucia głębokiego wibracji i propriocepcji oraz postępującym niedowładem spastycznym kończyn dolnych. Objawy te mogą być nieodwracalne, w zależności od czasu trwania niedoboru. Uważa się, że niedobór witaminy B₁₂ może być również przyczyną zaburzeń pamięci, drażliwości i zaburzeń nastroju, ale związek tych objawów z jej stężeniem w surowicy jest niejasny. W leczeniu niedoboru witaminy B₁₂ przebiegającego z niedokrwistością megaloblastyczną lub ze zwyrodnieniem sznurów tylnych rdzenia stosuje się cyjanokobalaminę domięśniowo.

Urydyna

Urydyna to związek organiczny z grupy nukleozydów wchodzący w skład kwasów nukleinowych. W ograniczonych ilościach urydyna wytwarzana jest w wątrobie. Pokarmy bogate w urydynę to: owies, wątroba (wołowa i wieprzowa), drożdże piwowskie, piwo, ryby oraz warzywa, zwłaszcza pieczarki i brokuły.

Urydyna stanowi składnik RNA, a ponadto uczestniczy w transformacjach galaktozy. Nukleozyd ten w postaci glukozodifosforanu urydyny (UDP-glukoza) jest donorem cząsteczek glukozy wykorzystywanych w syntezie glikogenu. Urydyna jest niezbędna w procesie powstawania fosfatydylocholine, która z kolei jest jednym z najważniejszych lipidów budujących błony biologiczne, w tym także komórek nerwowych. Z fosfatydylocholine w organizmie wytwarzana jest również acetylocholina, czyli jeden z głównych neuroprzekazników. Urydyna uczestniczy też w powstawaniu nowych połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi.

Monofosforan urydyny (UMP) to nukleotyd urydyny, w którym do pierścienia rybozy przyłączona jest reszta fosforanowa. UMP ma większą biodostępność od czystej urydyny.

W badaniach przeprowadzonych zarówno na szczurach, jak i na ludziach udowodniono, że suplementacja urydyną przyspiesza proces zapamiętywania nowych informacji, a także ułatwia ich późniejsze odtworzenie. Ponadto stosowanie urydyny wraz z choliną poprawia pamięć wzrokową oraz logiczne myślenie. Za efekt ten odpowiada zdolność tego związku do nasilania procesu powstawania nowych połączeń pomiędzy neuronami. W jednej z prób klinicznych wykazano nawet, że nukleozyd ten jest w stanie zwiększyć zdolności poznawcze u osobników z uszkodzonym hipokampem. W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono korzystny efekt urydyny na regenerację uszkodzonego układu nerwowego. Ponadto próby kliniczne wykazały, że suplementacja urydyną poprawia jakość parametrów snu.

Dawkowanie czystej postaci urydyny wynosi 500–1000 mg/24 h, monofosforanu urydyny – 250–500 mg/24 h, natomiast triacetylourydyny – 25–100 mg/24 h.

WYBÓR BADAŃ DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA SUBSTANCJI ODŻYWCZYCH

Badania nad przeciwbólowym działaniem substancji odżywczych są prowadzone od lat 50. XX w. do dziś, obejmując kolejne substancje odżywcze lub ich kombinacje. Początkowo najwięcej badań dotyczyło możliwości zastosowania witaminy B₁₂ jako terapii wspomagającej leczenie bólu.

Korzystny wpływ witaminy B₁ w postaci benfotiaminy na funkcje obwodowe układu nerwowego stwierdzono w badaniu Manzardo i wsp. [10]. Przeprowadzono badanie randomizowane w grupie 120 osób ze stwierdzonym uzależnieniem od alkoholu. Po miesiącu suplementowania benfotiaminą w dawce 600 mg/24 h w grupie kobiet zanotowano zmniejszenie objawów neuropatii o 45%, a po 3 miesiącach o 60% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wpływu benfotiaminy na objawy neuropatii w grupie mężczyzn nie zaobserwowano. Zaznaczono, że leczenie benfotiaminą jest dobrze tolerowane i bezpieczne.

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Haupta i wsp. [11] na niedużej, czterdziestoosobowej grupie chorych na cukrzycę stwierdzono istotny statystycznie pozytywny wpływ na nasilenie bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej.

Większe randomizowane badanie, z udziałem 303 pacjentów z polineuropatią alkoholową, przeprowadzili Kretschmar i wsp. [12]. Porównywano skuteczność i tolerancję kombinacji tiaminy i pirydoksyny, benfotiaminy i pirydoksyny oraz nukleotydów cytydyny i urydyny podawanych doustnie przez 21 dni. We wszystkich grupach terapeutycznych stwierdzono zmniejszenie bólu i parestezji oraz poprawę siły zgięcia grzbietowego i podeszwowego stóp. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w skuteczności badanych kombinacji lekowych. Wszystkie badane leki były dobrze tolerowane.

Aufiero i wsp. [13], dokonawszy przeglądu badań dotyczących celowości stosowania witaminy B₆ w CTS, doszli do wniosku, że proponowanie suplementacji witaminą B₆ w zalecanych dawkach osobom z tym zespołem wydaje się uzasadnione z powodu łagodzenia objawów przy niskim ryzyku toksyczności.

W badaniu Xu i wsp. [14] stwierdzono skuteczność miejscowego wstrzyknięcia metylokobalaminy w łagodzeniu bólu i polepszaniu jakości życia u pacjentów z podostrą neuralgią w przebiegu opryszczki. 20 chorych osiągnęło zmniejszenie bólu $\geq 50\%$, 24 osoby odczuły najgorszy ból ≤ 3 , a 24 zaprzestały stosowania środków przeciwbólowych w punkcie końcowym; aktywność w życiu codziennym i jego jakość znacznie się poprawiły.

Negrão i wsp. [15] przeprowadzili otwarte badanie na grupie 212 pacjentów z CTS mające na celu ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego kombinacją monofosforanu urydyny, kwasu foliowego i witaminy B₁₂. W ciągu 2 miesięcy leczenia natężenie bólu zmniejszyło się w skali bólu z 17,5 pkt do 8,8 pkt, natomiast podawanie NLPZ ograniczono lub wycofano u 77,4% pacjentów. Wynik badania podsumowano stwierdzeniem, że połączenie monofosforanu urydyny, kwasu foliowego i witaminy B₁₂ prowadzi do redukcji natężenia, rozległości dotkniętych obszarów i promieniowania bólu.

W mniejszym badaniu obserwacyjnym w grupie 48 pacjentów z neuropatią obwodową z uwięźnięcia, którzy byli leczeni kombinacją monofosforanu urydyny, kwasu foliowego i witaminy B₁₂ przez 2 miesiące, Negrão i Nunes stwierdzili, że ogólna ocena bólu zmniejszyła się z $17,3 \pm 5,9$ pkt na początku badania do $10,3 \pm 6,1$ pkt w końcowej ocenie ($p < 0,001$). Jednoczesne leczenie przeciwbólowe i przeciwzapalne zostało przerwane lub zmniejszono dawkę u 77,4% pacjentów [16].

PODSUMOWANIE

Ból neuropatyczny jest powszechnym zjawiskiem zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Ze względu na uciążliwość, przewlekły charakter oraz niedostateczną skuteczność typowych leków przeciwbólowych stanowi prawdziwe wyzwanie dla chorych i lekarzy.

Substancje odżywcze można proponować jako leczenie wspomagające terapię przeciwbólową, biorąc pod uwagę zachęcające wyniki przeprowadzonych badań oraz brak skutków ubocznych związanych z ich stosowaniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.

Rola witamin z grupy B oraz monofosforanu urydyny – substancji odżywczych w leczeniu bólu neuropatycznego

M. Durka-Kęsy, A. Stępień

2. Haanpää M, Attal N, Backonja M. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14-27.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
4. Masuda R, Ajimi J, Murata T. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Japan. *J Nippon Med Sch* 2017; 84(6): 258-267. DOI: 10.1272/jnms.84.258.
5. Kim JH, Hong JT, Lee ChS et al. Prevalence of Neuropathic Pain and Patient-Reported Outcomes in Korean Adults with Chronic Low Back Pain Resulting from Neuropathic Low Back Pain *Asian Spine J* 2017; 11(6): 917-927. DOI: 10.4184/asj.2017.11.6.917. Epub 2017 Dec 7.
6. Domżał TM. Bóle krzyża – rozpoznawanie i leczenie. *Medycyna po Dyplomie* 2011; 20(12): 34-45.
7. Rosenman SD, Sacco M, Sharifi H. Brachial plexus injury causation in newborns debated. *OB/GYN* 2010; 55(5): 42.
8. Bubko I, Gruber BM, Anuszevska EL. The role of thiamine in neurodegenerative diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 1096-1106. Review. Polish.
9. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neura Plast* 2013; 2013: 424651. DOI: 10.1155/2013/424651.
10. Manzardo AM, He J, Poje A et al. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 562-570.
11. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43(2): 71-77.
12. Kretschmar C, Kaumeier S, Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. *Fortschr Med* 1996; 114: 439-443.
13. Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev* 2004; 62(3): 96-104.
14. Xu G, Lv ZW, Feng Y et al. A single-center randomized controlled trial of local methylcobalamin injection for subacute herpetic neuralgia. *Pain Med* 2013; 14(6): 884-894. DOI: 10.1111/pme.12081. Epub 2013 Apr 8.
15. Negrão L, Almeida P, Alcino S et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag* 2014; 4(3): 191-196. DOI: 10.2217/pmt.14.10. Epub 2014 May 16.
16. Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag* 2016; 6(1): 25-29. DOI: 10.2217/pmt.15.60. Epub 2015 Dec 17.

Adres do korespondencji

Marta Durka-Kęsy, Adam Stępień
Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: mdurka-kesy@wim.mil.pl
e-mail: astepien@wim.mil.pl