



¹ Международный университет восстановительной медицины

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Комбинированные витаминные препараты в терапии болевого синдрома

О.А. Шавловская, д.м.н., проф.¹, И.А. Бокова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@1msmu.ru

Для цитирования: Шавловская О.А., Бокова И.А. Комбинированные витаминные препараты в терапии болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (15): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-15-10-16

Витамины – низкомолекулярные органические вещества, отличающиеся химическим строением и биологической активностью. В зависимости от физико-химических свойств витамины подразделяют на две группы – жирорастворимые и водорастворимые с разной биодоступностью. Витамины группы В характеризуются нейротропным эффектом и принимают активное участие в метаболизме нервной ткани. Разные формы витамина В₁ – водорастворимая (тиамина гидрохлорид) и жирорастворимые аналоги тиамина (бенфотиамин, тиамина дисульфид) входят в состав лекарственных препаратов. Различия водо- и жирорастворимых форм тиамина заключаются в следующем. Во-первых, водорастворимый тиамин (тиамина гидрохлорид) при приеме внутрь интенсивнее накапливается в тканях мозга, жирорастворимый (бенфотиамин), напротив, – в крови и печени и действует преимущественно на периферическом уровне нервной системы. Во-вторых, бенфотиамин не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому не поступает в центральную нервную систему, действует преимущественно на периферическом уровне. В-третьих, водорастворимый тиамин имеет сниженную биодоступность, что требует увеличения дозы. Сегодня на российском рынке появился новый отечественный препарат, содержащий бенфотиамин и пиридоксин (витамин В₆), – Цитипигам® композитум, разработанный российской фармацевтической компанией «Озон» в соответствии с основным направлением стратегии государства «Фарма-2030» по импортнезависимости.

Ключевые слова: тиамина гидрохлорид, тиамина дисульфид, бенфотиамин, Цитипигам® композитум, толперизон, мелоксикам

Введение

Витамины – низкомолекулярные, в основном экзогенные биологически активные вещества, предупреждающие определенные нарушения обмена веществ. Они обеспечивают нормальное течение любого обменного процесса, а также процессов роста и регенерации. В организме человека витамины практически не синтезируются или синтезируются в недостаточном количестве, поэтому должны поступать в организм извне [1]. Витамины

отличаются химическим строением и биологической активностью. В зависимости от физико-химических свойств витамины подразделяют на две группы: жирорастворимые (А, D, E, К) и водорастворимые (В, С, Н, Р и др.) [1]. Биологическая роль жирорастворимых витаминов обусловлена их участием в обеспечении нормального функционального состояния клеточных мембран различного типа. Водорастворимые витамины обычно выступают в роли коферментов.



Метаболизм витаминов группы В

Особого внимания заслуживают витамины группы В, которые характеризуются нейротропным эффектом и активно участвуют в метаболизме нервной ткани. Так, витамин В₁ (тиамин) необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, участвующего в углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы.

Тиамин в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу – кофермент многих ферментных реакций. Он играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Тиамин положительно влияет на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальной функции аксоплазматического тока. Анальгетический эффект тиамин обусловлен его опосредованным влиянием на центральную нервную систему (ЦНС) за счет влияния на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты и серотонина [2]. Бенфотиамин, жирорастворимое производное тиамин (витамина В₁), фосфорилируется до двух биологически активных коферментов – тиамин дифосфата и тиамин трифосфата. Тиамин дифосфат, участвуя в пентозофосфатном цикле окисления глюкозы (в переносе альдегидной группы), является коферментом пируватдекарбоксилазы, 2-оксиглутаратдегидрогеназы и транскетолазы [3].

Пиридоксин (витамин В₆) оказывает антиоксидантное действие, поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах. Фосфорилированная форма пиридоксина (витамин В₆) – пиридоксальфосфат является коферментом ряда ферментов, влияющих на все этапы неокислительного метаболизма аминокислот. Пиридоксальфосфат участвует в процессе декарбоксилирования аминокислот, а следовательно, в образовании физиологически активных аминов (таких как адреналин, серотонин, дофамин, тирамин). Участвуя в трансаминировании аминокислот, пиридоксальфосфат оказывает вовлеченным в анаболические и катаболические процессы (кофермент таких трансаминаз, как глутамат-оксалоацетат-трансаминаза, глутамат-пируват-трансаминаза, гамма-аминобутировая кислота (ГАБА), альфа-кетоглутарат-трансаминаза), а также в различные реакции распада и синтеза аминокислот. Витамин В₆ – участник четырех разных этапов метаболизма триптофана [3].

Биодоступность разных форм витаминов группы В

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта всасывание тиамин снижается и требуется парентеральное введение препарата [1]. Относительно невысокая клиническая эффективность нейротропных

витаминов группы В обусловлена низкой биодоступностью водорастворимых форм (тиамин гидрохлорид) [4], но компенсированное увеличение дозы ведет к эффекту «насыщения». Более высокой биодоступностью и отсутствием эффекта «насыщения» характеризуется жирорастворимый аналог тиамин – бенфотиамин.

Разные лекарственные формы тиамин (водорастворимый тиамин гидрохлорид и жирорастворимые аналоги тиамин – бенфотиамин, тиамин дисульфид) входят в состав лекарственных препаратов (ЛП). Липофильные формы всасываются лучше гидрофильных, имеют большее сродство к фосфолипидам мембран клеток. Жирорастворимые витамины, попав в щелочную среду кишечника, частично переходят в жирорастворимые основания и всасываются в системный кровоток. Поскольку переход солевой формы в форму основания полностью невозможен из-за рН кишечного сока, биодоступность жирорастворимых витаминов не достигает максимального уровня. В связи с этим появление лекарственных форм, содержащих жирорастворимые витамины в виде оснований, может привести к повышению их биодоступности при пероральном введении. Водорастворимые витамины группы В в зависимости от концентрации всасываются посредством либо пассивной диффузии (при большой концентрации), либо активного транспорта (при низкой концентрации). Нередко в лекарственных формах намеренно завышают концентрацию водорастворимых витаминов, чтобы увеличить их биодоступность [5].

С участием добровольцев было проведено фармакокинетическое исследование бенфотиамин. Его биодоступность сравнивали с биодоступностью гидрохлорида тиамин [6]. Результаты показали, что тиамин и его фосфорилированные метаболиты имеют различные фармакокинетические характеристики в плазме крови и эритроцитах. По сравнению с биодоступностью гидрохлорида тиамин биодоступность тиамин в плазме и метаболита бенфотиамин (тиаминдифосфата) в эритроцитах после перорального приема бенфотиамин составили $1147,3 \pm 490,3$ и $195,8 \pm 33,8\%$ соответственно. Зафиксировано значительное увеличение скорости всасывания бенфотиамин и степени системной доступности тиамин. Это свидетельствует о более высокой биодоступности тиамин при пероральном введении дозы бенфотиамин по сравнению с пероральным введением дозы тиамин гидрохлорида [6]. Таким образом, данное исследование подтвердило, что биодоступность жирорастворимого тиамин выше, чем водорастворимого.

Фундаментальные исследования разных форм тиамин

Для восполнения потребности в витамине В₁ используются собственно тиамин и его синтезированные производные (тиамин гидрохлорид, бенфотиамин,



тиамина дисульфид и др.). Данные формы витамина В₁ отличаются как биодоступностью и устойчивостью, так и накоплением в различных тканях, жидкостях организма, проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), скоростью преобразования в коферментную форму. Такие формы тиамина, как тиамина гидрохлорид, тиамина дисульфид, при пероральном применении интенсивнее накапливаются в тканях мозга в отличие от бенфотиамина. Последний более интенсивно накапливается в крови и печени [7].

Проведено моделирование свойств тиамина дисульфида (бистиамин) в сравнении с контрольными молекулами (тиамина гидрохлорид, бенфотиамин). Исследование выполнено с использованием хемо-реактного анализа (постгеномной фармакологии) [7]. Исследователи сравнивали эффекты тиамина дисульфида и тиамина гидрохлорида. Вследствие большей структурной схожести этих двух молекул отличий в прогнозируемых свойствах оказалось гораздо меньше, чем при сравнении тиамина дисульфида и бенфотиамина. В ходе исследования было установлено, что:

- 1) молекулы тиамина гидрохлорида и тиамина дисульфида имеют структурную схожесть, поэтому отличий в прогнозируемых свойствах меньше, чем при сравнении тиамина дисульфида и бенфотиамина;
- 2) молекулы тиамина гидрохлорида и тиамина дисульфида способны ингибировать провоспалительный фермент циклооксигеназу 2.

На основании результатов ряда исследований [8, 9] было сделано заключение, что тиамина дисульфид, тиамина гидрохлорид и бенфотиамин могут демонстрировать противоположный эффект.

Сравнительный анализ клинической эффективности разных форм тиамина

Бенфотиамин не поступает в ЦНС и действует преимущественно на периферическом уровне. Не случайно препараты на основе бенфотиамина используются для лечения пациентов с полиневропатией (ПНП), преимущественно диабетического генеза, а также болезнью «бери-бери» [10, 11]. Тиамина дисульфид и тиамина гидрохлорид, напротив, проходят через ГЭБ, концентрируются в ЦНС, вследствие чего эффективны не только при ПНП, но и при восстановлении функции памяти, при Корсаковском синдроме [12], энцефалопатии Вернике [13].

Бенфотиамин аналогичен тиамину в коррекции дефектов эндотелиальных клеток, обусловленных высоким содержанием глюкозы [14, 15]. В одном из исследований оба изучаемых препарата корректировали дефектную репликацию и увеличивали возрастную генерацию в эндотелиальных клетках, культивируемых с высоким содержанием глюкозы. Выявлена нормализация ускоренного гликолиза и последующего уменьшения метаболитов, которые чрезвычайно активны в генерации неферментативного гликирования белка.

Исследователи пришли к выводу [14], что тиамин может быть рекомендован для профилактики и лечения сосудистых осложнений диабета. Данный вывод подтвержден в другом исследовании, в котором сравнивали влияние тиамина и бенфотиамина на внутриклеточный метаболизм глюкозы и анализировали возможность использования тиамина в профилактике осложнений диабета [16]. Показано, что применение тиамина можно рассматривать как потенциальный подход к профилактике и/или лечению диабетических сосудистых осложнений.

В большинстве исследований с использованием ЛП на основе бенфотиамина участвовали пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным диабетической ПНП (ДПНП) [16]. В одно из исследований были включены 70 больных в возрасте $59,2 \pm 6,7$ года с СД 2-го типа и ДПНП стадии II [4]. В исследовании пероральный прием бенфотиамина обеспечивал не только более высокие концентрации тиамина в гемолизате, чем в плазме ($552 \pm 53,5$ и $411 \pm 50,2$ нг/мл), но и более высокие концентрации по сравнению с вводимым парентерально водорастворимым тиамин гидрохлоридом ($270,7 \pm 53,1$ и $243,2 \pm 31,5$ нг/мл в гемолизате и плазме соответственно). Этот вывод подтвержден в другом исследовании, в котором сравнивали влияние тиамина и бенфотиамина на внутриклеточный метаболизм глюкозы и оценивали возможность использования тиамина в профилактике осложнений диабета [17]. Установлено, что тиамин может применяться в качестве потенциального подхода к профилактике и/или лечению диабетических сосудистых осложнений.

Еще одним грозным осложнением СД 2-го типа считается диабетическая ретинопатия (ДР). Ранняя и избирательная потеря перicyтов и утолщение базальной мембраны – отличительные признаки ДР. В одном из экспериментальных исследований [18] изучали эффект подавления апоптоза в перicyтах тиамин и бенфотиамином. Указанное исследование открывает новые перспективы лечения ДР. Изучению осложнений СД 2-го типа в отношении органов зрения было посвящено экспериментальное исследование [19], результаты которого продемонстрировали протекторное действие тиамина на сетчатку и зрительный нерв при окислительном стрессе у пациентов с первичной глаукомой и СД.

Терапия болевого синдрома комплексным препаратом витаминов группы В

В большинстве случаев целесообразно применение не одного витамина группы В, а их комплекса, поскольку в комплексе они потенцируют действие друг друга. Комбинация бенфотиамина и пиридоксина нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по нервным волокнам, обеспечивает умеренное анальгетическое действие, влияя таким образом на ноцицептивный компонент боли. Пиридоксин,



характеризующийся метаболическим эффектом, воздействует на нейропатический компонент боли и успешно используется для профилактики хронизации болевого синдрома.

Правительство утвердило планы по развитию фармацевтической отрасли до 2030 г. Соответствующие изменения внесли в государственную программу по развитию фармацевтической и медицинской промышленности. Главным остался курс на инновационную модель развития. Основная цель государственной программы – за десять лет увеличить в два раза объемы производства отечественных препаратов и медицинских изделий в денежном выражении. Правительство внесло изменения в государственную программу «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности». Соответствующее постановление № 2544 опубликовано на официальном интернет-портале правовой информации [20].

Сегодня на российском рынке появился новый отечественный препарат, содержащий бенфотиамин и пиридоксин (витамин В₆), – Цитипигам® композитум, разработанный фармацевтической компанией «Озон» в соответствии с основным направлением стратегии государства «Фарма-2030» по импортозависимости. Полный цикл производства препарата Цитипигам® композитум осуществляется в России.

В состав комбинированного отечественного препарата для перорального приема (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) Цитипигам® композитум (ООО «Озон Фармацевтика») входят жирорастворимая форма витамина В₁ (бенфотиамин, 100 мг) и фосфорилированная форма витамина В₆ – пиридоксальфосфат (пиридоксина гидрохлорид, 100 мг) [3]. Во многих исследованиях показана эффективность витаминов группы В при ДПНП и боли в нижней части спины (БНЧС). Результаты этих исследований отчетливо демонстрируют, что добавление комплекса витаминов группы В в терапевтических дозах в качестве вспомогательного лечения к основной терапии при болевом синдроме дополнительно может способствовать уменьшению болевых ощущений и увеличению подвижности пациента. Следует подчеркнуть, что препарат Цитипигам® композитум позволяет уменьшить дозу принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с БНЧС, а также снизить риск хронизации и развития повторных обострений поясничной боли.

Эффективность комбинированной терапии витаминами группы В с миорелаксантом и НПВП при болевом синдроме

Толперизон относится к миорелаксантам центрального действия, широко применяется в клинической практике для лечения пациентов с острой и хронической БНЧС, воспалительными и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, миофасциальным болевым синдромом [21]. Толперизон

назначается преимущественно в комплексной терапии. Сегодня в отечественной клинической практике широкое распространение получил ЛП толперизон – Толизор (инъекционная и пероральная формы (капсулы)) [2], обладающий всеми основными характеристиками и свойствами оригинального толперизона. Используется двухэтапная схема терапии Толизором: на первом этапе его назначают внутримышечно по 1,0 мл два раза в день в течение пяти дней, на втором – перорально по 150 мг три раза в день. Основным преимуществом отечественного Толизора перед оригинальным толперизоном является финансовая доступность при сохранении всех основных достоинств оригинального миорелаксанта.

Проведен анализ молекулярных механизмов синергизма миорелаксанта (толперизон), НПВП (мелоксикам) и витаминов группы В в составе комплексной фармакотерапии боли [23]. Схема «толперизон + мелоксикам + витамины группы В» характеризуется рядом преимуществ:

- ✓ отсутствие зависимости;
- ✓ оказание противовоспалительного действия;
- ✓ наличие нейропротекторного и ремиелинизирующего эффектов;
- ✓ устранение гипертонуса мышц.

Такая комбинированная терапия может использоваться у пациентов различных возрастных групп с коморбидными соматическими заболеваниями и не требует увеличения доз НПВП, что существенно снижает риск развития нежелательных явлений (НЯ) [23].

Выполнен сравнительный анализ эффективности и переносимости различных комбинаций мелоксикама, толперизона и витаминов группы В у пациентов (n = 90) с острой БНЧС [24]. В зависимости от схемы терапии методом рандомизации больных разделили на три группы. 30 пациентов (средний возраст – 46,7 года) первой группы получали комплексную терапию: мелоксикам внутримышечно (1,5 мл один раз в день, № 5) с переходом на пероральный прием (15 мг один раз в сутки), толперизон внутримышечно (1,0 мл два раза в день, № 5) с переходом на пероральный прием (150 мг три раза в день) и витамины группы В внутримышечно (2,0 мл № 10). 30 пациентов (средний возраст – 51,8 года) второй группы принимали НПВП и миорелаксант по той же схеме, 30 пациентов (средний возраст – 46,9 года) третьей группы – НПВП и витамины группы В. Снижение боли на 50% позволило отменить НПВП у 90,0% пациентов первой группы, у 53,3% больных второй группы и 123,3% пациентов третьей группы. Переносимость курса терапии оценивали на основании колебаний артериального давления. Они были незначительными и носили временный характер. Выявленные НЯ (головная боль, сонливость, головокружение, сухость во рту) были слабо выражены и носили преходящий характер. На завершающем этапе терапии НЯ не зафиксированы. Результаты данного



исследования свидетельствуют о том, что включение в схему терапии толперизона снижает риск рецидива и хронизации боли, а также риск развития НЯ вследствие приема НПВП [24].

Поскольку скелетно-мышечная боль часто сопровождается воспалением, миорелаксанты целесообразно применять в сочетании с НПВП. Как показал хемореактомный анализ эффективности комбинированной терапии (миорелаксанта (толперизон) и НПВП (мелоксикам)) при скелетно-мышечной боли, на фоне применения такой комбинации уменьшаются боль и спазм, вызванные патологическим повышением тонуса поперечно-полосатой мускулатуры [25]. Адекватный подбор комбинаций миорелаксантов и НПВП у пациентов с гипертонусом мышц позволяет повысить эффективность и безопасность лечения. Исходя из результатов дифференциального хемореактомного анализа эффектов миорелаксанта и НПВП, можно утверждать, что перспективными являются комбинации, характеризующиеся максимальным противовоспалительным, антитромботическим и противоопухолевым эффектами [25].

Заключение

На основании результатов клинических и экспериментальных исследований, данных литературы, кокрейновских систематических обзоров можно сделать заключение о различии водо- и жирорастворимых форм тиамин:

- 1) водорастворимый тиамин (тиамина гидрохлорид) при пероральном применении интенсивнее накапливается в тканях мозга в отличие от жирорастворимого аналога тиамин – бенфотиамин, который более интенсивно накапливается в крови и печени;
- 2) бенфотиамин не поступает в ЦНС, поскольку не проходит через ГЭБ, и действует преимущественно на периферическом уровне, эффективен при ПНП;
- 3) водорастворимые формы тиамин характеризуются сниженной биодоступностью. Для достижения ожидаемого эффекта требуется увеличение дозы препарата.

Таким образом, жирорастворимые формы тиамин (бенфотиамин) и пиридоксин оказывают влияние в основном на периферическом уровне нервной системы и в большей степени рекомендуются для использования в общемедицинской практике, в условиях как амбулаторно-поликлинического звена, так и стационара.

Схема назначения ЛП Цитипигам® композитум – одна таблетка в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до трех таблеток в день. Через четыре недели терапии врач принимает решение о продолжении терапии ЛП в повышенной дозе или снижении дозы до исходного уровня – одна таблетка в сутки. В целях уменьшения риска развития невропатии, ассоциированной с применением витамина В₆, целесообразно снизить дозу ЛП до одной таблетки в сутки. *

Литература

1. Марочков А.В., Точило С.А., Шваренок В.В., Мигунова У.С. Применение витаминов и микроэлементов в комплексном лечении критических состояний и синдрома полиорганной дисфункции. Методические рекомендации. Витебск, 2019.
2. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (9): 118–123.
3. Цитипигам® композитум. Инструкция по применению ЛП 006606; <https://ozonpharm.ru/catalog/tsitipigam-kompozitum/>
4. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2003; 2: 6–9.
5. Раменская Г.В., Петухова О.А., Смирнов В.В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В₁ с различной растворимостью в жирах и водных средах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 67–70.
6. 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.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Федотова Л.Э. Хемореактомный анализ молекул тиамин дисульфида, тиамин гидрохлорида и бенфотиамин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9 (2): 50–57.
8. Sheline C.T. Thiamine supplementation attenuated hepatocellular carcinoma in the Atp7b mouse model of Wilson's disease. Anticancer Res. 2011; 31 (10): 3395–3399.
9. Sugimori N, Espinoza J.L., Trung L.Q., et al. Paraptosis cell death induction by the thiamine analog benfotiamine in leukemia cells. PLoS One. 2015; 10 (4): e0120709.
10. Lei Y, Zheng M.H., Huang W., et al. Wet beriberi with multiple organ failure remarkably reversed by thiamine administration: a case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (9): e0010.
11. Huertas-González N., Hernando-Requejo V., Luciano-García Z., Cervera-Rodilla J.L. Wernicke's encephalopathy, wet beriberi, and polyneuropathy in a patient with folate and thiamine deficiency related to gastric phytobezoar. Case Rep. Neurol. Med. 2015.

ЦИТИПИГАМ[®] КОМПОЗИТУМ

БЕНФОТИАМИН + ПИРИДОКСИН

100мг + 100мг

**Оптимальный выбор при
повреждении нервных волокон**



Состав

1 таблетка содержит: Действующие вещества: бенфотиамин – 100,0 мг, пиридоксина гидрохлорид – 100,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Витамины группы В

Показания к применению

· Неврологические заболевания при подтвержденном дефиците витаминов В1 и В6.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к тиамину, бенфотиамину, пиридоксину и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата. Период беременности и грудного

вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности применения комбинации бенфотиамина и пиридоксина).

Способ применения и дозы

Внутрь. Если иное не предписано лечащим врачом, взрослому пациенту следует принимать по 1 таблетке в сутки. В острых случаях после консультации врача доза может быть увеличена до 1 таблетки 3 раза в день. После 4 недель лечения врач должен принять решение о необходимости продолжения приема препарата в повышенной дозе и рассмотреть возможность снижения повышенной дозы витаминов В1 и В6 до 1 таблетки в сутки.

Условия отпуска из аптек
Отпускают без рецепта.

РУ: ЛП – 006606

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



- Day E., Bentham P.W., Callaghan R., et al. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 7: CD004033.
- Ott M., Werneke U. Wernicke's encephalopathy – from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2020; 10: 2045125320978106.
- Pomero F., Min A.M., La S.M., et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol.* 2001; 38 (3): 135–138.
- Хапалюк А.В. Бенфотиамин: патогенетическая коррекция эпигенетических механизмов развития дисфункции эндотелия, опосредованных гипергликемией. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* 2020; 2 (72): 17–23.
- Stirban A., Pop A., Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2013; 30 (10): 1204–1208.
- Beltramo E., Berrone E., Tarallo S., Porta M. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2008; 45 (3): 131–141.
- Beltramo E., Nizheradze K., Berrone E., et al. Thiamine and benfotiamine prevent apoptosis induced by high glucose-conditioned extracellular matrix in human retinal pericytes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25 (7): 647–656.
- Юрьевич В.Р., Михейцева И.Н. Антиоксидантный эффект бенфотиамина в тканях сетчатки и зрительного нерва кроликов с экспериментальной глаукомой (офтальмогипертензией) на фоне стрептозотоцинового диабета. *Офтальмология. Восточная Европа.* 2021; 11 (4): 446–453.
- <https://pharmvestnik.ru/content/news/Pravitelstvo-utverdilo-programmu-Farma-2030.html>.
- Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Применение миорелаксанта толперизона в клинической практике. *Медицинский совет.* 2021; 10: 52–59.
- Толизор. Инструкция по применению ЛП. OZON фармацевтика; https://ozonpharm.ru/catalog/tolizor/?sphrase_id=108859. Государственный реестр лекарственных средств. Толизор. Регистрационный номер ЛП-003217 от 23.09.2015; https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d965695-2489-42be-8268-c1b77cf872ab&t=
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В. и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2020; 8: 54–64.
- Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Золотовская И.А., Дадашева К.Н. Оценка клинической эффективности и переносимости комплексной терапии пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (9): 47–52.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10 (4): 72–80.

Combined Vitamin Preparations in Pain Syndrome Treatment

O.A. Shavlovskaya, PhD, Prof.¹, I.A. Bokova, PhD²

¹ International University of Restorative Medicine

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga A. Shavlovskaya, shavlovskaya@lmsmu.ru

By their composition and mechanism of action, vitamins are distinguished by a wide variety of structure and biological activity. According to their physico-chemical properties, vitamins are divided into two groups: fat- and water-soluble vitamins with different bioavailability. B vitamins have a neurotropic effect and take an active part in the metabolism of nervous tissue. Different forms of vitamin B₁: water-soluble (thiamine hydrochloride) and fat-soluble analogues of thiamine (benfotiamine, thiamine disulfide) are part of many medicinal drugs. The differences between water- and fat-soluble thiamine forms are that: 1) water-soluble thiamine (thiamine hydrochloride), when ingested, accumulate more intensively in brain tissues, unlike fat-soluble (benfotiamine), which accumulates more intensively in the blood and liver; 2) benfotiamine does not pass through the blood-brain barrier, therefore does not enter the central nervous system, and acts at the peripheral level; 3) reduced bioavailability water-soluble thiamine is compensated by increasing the dose, which leads to the expected effect. Today, a new domestic drug containing benfotiamine and pyridoxine (vitamin B₆) – Cytipigam® compositum has appeared on the Russian market, which was developed by the Russian pharmaceutical company Ozon according to the main direction of the state strategy 'Pharma-2030' on import independence.

Key words: thiamine hydrochloride, thiamine disulfide, benfotiamine, tolperizone, meloxicam, Cytipigam® compositum