

Нейропатическая боль в общесоматической практике: пути повышения эффективности терапии

О.В. Воробьева, проф.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Миздрава России (Сеченовский Университет)

Большинство пациентов с нейропатическими болевыми симптомами наблюдаются в первичном звене медицинской помощи, и только меньшинство пациентов направляется в специализированные центры для клинической оценки и подбора терапии. В статье описаны клинические подходы к диагностике нейропатической боли, приведены Британские рекомендации по лечению нейропатической боли в общесоматической практике и резервные возможности повышения эффективности терапии, в частности рациональное использование комплекса витаминов В в комбинации с габапептиноидами.

Ключевые слова: хроническое болевое расстройство, нейропатическая боль, габапептин, мильгамма, мильгамма-комполитум.

Хроническое болевое расстройство – одно из наиболее значимых медико-социальных заболеваний, являющееся причиной мучительных страданий и разной степени утраты трудоспособности значительной части населения. Боль нейропатического происхождения – наиболее трудно курабельная составляющая в структуре хронического болевого расстройства. В настоящее время навыки ведения пациента с нейропатической боли приобретают все большую актуальность для клиницистов различного профиля вследствие повышения распространенности патологии и трудностей в достижении терапевтического эффекта. Распространенность болевого синдрома с нейропатическими характеристиками среди взрослого населения составляет от 6,9% до 10% [1]. Большинство пациентов с нейропатическими болевыми симптомами наблюдаются в первичном звене медицинской помощи, и только меньшинство пациентов направляется в специализированные центры для клинической оценки и подбора терапии. Это подчеркивает особую актуальность знания вопроса диагностики и общих принципов лечения нейропатической боли врачами разных специальностей, в первую очередь врачами общего профиля.

Нейропатическая боль – это сложное, хроническое болевое состояние, которое сопровождается повреждением нервной ткани. Целый ряд самых различных заболеваний может стать причиной повреждения центральных или периферических отделов нервной системы с последующим развитием синдрома хронической нейропатической боли. Типичные причины включают сдавление нерва и различные метаболические нейропатии. Периферическая нейропатическая боль является симптомом таких состояний как болевая диабетическая нейропатия, пост герпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, радикулярная боль, пост хирургическая хроническая боль и нейропатическая онкологическая боль (причиной которой могут быть индуцированная химиотерапией нейропатия, вторичная нейропатия, вызванная

антигенами опухоли, и наконец, прямая инвазия или компрессия нервных структур). Причины центральной нейропатической боли включают инсульт, спинальную травму, рассеянный склероз. Но зачастую сохраняется неопределенность в отношении характера и точного места поражения нервной системы или заболевания, связанных с нейропатической болью. Конкретная причина нейропатической боли может быть не установлена даже после обследования в специализированном центре. В связи с этим нейропатическая боль может быть разделена на две категории:

- ✓ Хроническое болевое расстройство с нейропатическими характеристиками
- ✓ Нейропатическая боль, связанная с определенным состоянием.

Для врача поликлинического звена наиболее актуальными являются нейропатические боли, ассоциированные с сахарным диабетом, хроническим приемом алкоголя, дефицитом витаминов, хронической болью в спине, радикулярной болью, онкологическими заболеваниями.

Клиническая картина

Клинические проявления нейропатической боли, как правило, схожи и не зависят от причины и уровня поражения нервной системы. Это особо тяжёлый вариант хронической боли, проявляющийся интенсивными жгучими или простреливающими болями, которые продолжаются в течение длительного времени, как правило, несколько месяцев. Боль может усиливаться ночью в покое. При описании боли пациенты используют такие эпитеты, как жжет, горит, ноет, скребет, дергает, бьет током. Однако не всегда пациенты могут полно и правильно описать свои болевые ощущения. В этом случае врачу необходимо помочь им подобрать те слова, которые наиболее полно и четко характеризуют боль. Отличительной особенностью этой боли является возникновение спонтанных, т.е. не связанных с обычными

ми провоцирующими факторами (движение, прикосновение к болевой зоне), болевых или других неприятных ощущений. Этот феномен называется дизестезия. Часто боль сопровождается набором чувствительных расстройств, таких как парестезии (покалывание, ползание мурашек), гипералгезия (избыточный ответ на обычный болевой стимул) и аллодиния. Аллодиния – важнейший маркер нейропатической боли, суть ее заключается в том, что пациент испытывает болевые ощущения в ответ на неболевые раздражения. Например, простое легкое прикосновение, холод или тепло приводят к появлению или усилению боли. Иногда аллодиния настолько выражена, что даже прикосновение одежды становится таким мучительным для пациента, что он не в состоянии надеть белье или накрыть себя одеялом. Иногда малейшего ветерка достаточно, чтобы вызвать боль. Нейропатическую боль принято подразделять на спонтанную или спровоцированную с помощью прикосновения к коже, давления и тепловых стимулов (холод).

Наряду с вышеописанными чувствительными ощущениями (позитивные симптомы) у пациентов в зоне болевых ощущений или рядом могут располагаться участки пониженной чувствительности (гипостезия). Эти негативные симптомы свидетельствуют о повреждении и/или гибели отдельных нервных волокон. Это один из парадоксов клинической картины нейропатической боли, для которой характерно одновременное присутствие спонтанных болевых ощущений и зон пониженной болевой чувствительности. Удивительная комбинация позитивных и негативных симптомов является важным диагностическим критерием нейропатического характера боли. В тоже время необходимо констатировать, что гипостезия является частым, но не обязательным симптомом нейропатической боли. При физикальном осмотре в зоне болевых ощущений можно выявить трофические изменения: истончение кожи, подкожной клетчатки, нарушение роста волос, ногтей, а также локальные вегетативные нарушения в виде сухости кожных покровов, изменения дермографизма, цвета и температуры кожи. Наличие таких изменений свидетельствует о вовлечении в патологический процесс вегетативных волокон.

Боль всегда сопровождается негативными эмоциями. Психопатологические последствия нейропатической боли включают симптомы нарушения настроения, тревоги [2]. Распространенность депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с нейропатической болью как минимум в два раза превосходит этот показатель в общей популяции. Согласно циклической модели хронической боли: боль вызывает негативные эмоции, которые приводят к изменению порога болевой чувствительности, что в свою очередь ведет к персистированию болевых симптомов. Поэтому депрессия и тревога не простые «попутчики» нейропатической боли, они воздействуют на механизмы формирования и поддержания боли, являясь важным модулятором боли, усиливая интенсивности боли и увеличивая поверхность распространения болевых ощущений. Наконец, депрессия является независимым предиктором нарушения трудоспособности и социальной адаптации у лиц, страдающих хроническим

болевым расстройством. У пациентов с сочетанием нейропатической боли и депрессии качество жизни ниже, а интенсивность боли выше. Большинство (50%–80%) пациентов, страдающих нейропатической болью, имеют нарушения сна с такими типичными дневными последствиями как усталость, сонливость, нарушение концентрации внимания. Боль приводит к усилению симпатической активации во время сна, что негативно сказывается на общей эффективности сна. Бессонница также может быть дополнительным фактором риска для развития депрессии и других психопатологических состояний. Таким образом, нейропатическая боль сопряжена с инсомнией и тревожно-депрессивными симптомами, утяжеляющими клинику боли.

Диагностика нейропатической боли

Диагностика нейропатической боли проводится с помощью целого ряда специальных подходов, из которых наиболее важными является клиническое доказательство нейропатической природы боли и распознавание заболевания или события, вызывающего боль, а также возможных сопутствующих психопатологических нарушений. Для выявления нейропатического патогенеза боли клиницисту необходимо внимательно **слушать** больного, фиксируя характерные эпитеты (дескрипторы) боли, **смотреть** больного, выявляя локальные нарушения чувствительности (аллодиния, гиперэстезия, гипостезия и т.д.) и **соотнести** характер жалоб с результатами осмотра [3].

Важно поощрять пациентов к описанию своего болезненного опыта, включая данные о локализации, временном профиле, интенсивности, провоцирующих факторах. Для количественной оценки интенсивности боли обычно используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Определенную помощь в диагностике может оказать анализ предыдущих методов лечения для контроля боли и результаты таких вмешательств. Заподозрить нейропатический тип боли можно на основании неэффективности предшествующей терапии НПВП. Объективная оценка сенсорных симптомов является наиболее важной частью осмотра пациента. Обязательно исследуется механическая аллодиния, включая динамический компонент (вызываемый кисточкой) и статический компонент (вызываемый давлением). В рамках минимально рекомендуемых неврологических обследований следует оценить тактильную чувствительность, используя ватный тампон или монофиламент, болевую чувствительность, температурную чувствительность и вибрационную чувствительность с помощью камертона диапазона 128Hz. В случае односторонней боли результаты тестирования сравниваются между болевой стороной и такой же зоной на противоположной стороне, а при двусторонней боли проксимальные и дистальные области по отношению к зоне боли [4]. Значительную помощь в оценке природы боли может оказать использование специальных вопросников. Наибольшей популярностью сегодня пользуются опубликованные в России опросники DN4 и painDETECT. Если интерпретация результатов рутинного обследо-

вания затруднительна следует рекомендовать более углубленное обследование у специалиста невролога или альголога с использованием количественного сенсорного тестирования (QST) по европейскому протоколу. Дополнительно клиницисту необходимо оценить воздействие боли на психический статус и сон пациента.

Другой акцент внимания при обследовании пациента должен делаться на диагностике основного заболевания, явившегося причиной болевого синдрома. Следует расспросить пациента о предыдущей истории болезни, определить наличие прошлых и текущих заболеваний, предыдущих операций. Коварство нейропатической боли заключается в том, что нет прямой корреляции между началом основного заболевания или травматического события и временем появления боли. Временной промежуток между повреждением нервного волокна и развитием боли крайне вариабельный, боль может начаться сразу после повреждения, а может спустя недели или месяцы. В верификации уровня и выраженности поражения нервной системы помогают такие инструментальные методы диагностики, как ЭНМГ, регистрация вызванных потенциалов, КТ и МРТ. В отдельных случаях полезно исследовать уровень витаминов группы В в плазме больных. Наиболее частые состояния, ассоциированные с нейропатической болью, могут приводить к дефициту витаминов, который в свою очередь утяжеляет болевое расстройство. Современные исследования периферической алкогольной полиневропатии у людей и на животных моделях демонстрируют взаимовлияние дефицита тиамина и токсического влияния алкоголя на клинические проявления полиневропатии [6]. У пациентов с сахарным диабетом первого и второго типа наблюдается значительное снижение концентрации тиамина (тиамина) в плазме крови из-за повышенного почечного клиренса тиамина [7]. Кроме того, метформин – один из самых часто назначаемых препаратов для лечения сахарного диабета снижает абсорбцию витамина В12, что может приводить к его дефициту в организме и повышению уровня гомоцистеина [8]. Диагностируя основное заболевание и его тяжесть, необходимо помнить, что тяжесть заболевания и выраженность нейропатической боли могут находиться в диспропорциональных соотношениях. Достаточно часто у больных отмечается диссоциация между интенсивностью болевых ощущений и степенью поражения соматосенсорной системы.

Патогенез нейропатической боли

Патогенетические механизмы, формирующие боль, безусловно, зависят от повреждающего нервного волокна фактора и индивидуальных особенностей больного. Но в тоже время эксперты признают базисные универсальные механизмы, лежащие в основе нейропатической боли, независимо от природы повреждения. Поврежденные нервные волокна претерпевают функциональные изменения, вследствие чего непрерывно посылают неправильные сигналы в другие болевые центры. Морфофункциональные изменения, обуславливающие развитие нейрогенного болевого синдрома, происходят как на периферическом уровне, так и в ЦНС (табл. 1).

Таблица 1. Патогенетические механизмы нейропатической боли

Морфофункциональные изменения	Последствия морфофункциональных изменений
Периферическая сенситизация ноцицепторов медиаторами воспаления и биологически активными веществами (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-генсвязанный пептид)	Снижение порога возбуждения ноцицепторов
Нестабильность мембранного потенциала в зонах демиелинизации поврежденного нервного волокна за счет увеличения количества и перераспределения натриевых каналов	Аномальная эктопическая спонтанная активность («неверный» сигнал в ЦНС) [этот механизм лежит в основе колющих, стреляющих, жгучих болей и парестезий]
Перекрестное возбуждение соседних волокон разного диаметра за счет эфapticкой передачи электрического импульса в зонах демиелинизации поврежденного нервного волокна (в месте электрического контакта)	Распространением сигнала в обоих направлениях в волокнах разного диаметра [этот механизм лежит в основе стимулозависимых симптомов и объясняет ненормальное восприятие безобидной стимуляции при аллодинии и гиперпатии]
Появление вследствие повреждения нервного волокна α -адренорецепторов de novo на мембранах аксонов и sprouting-процесс в результате которого симпатические волокна прорастают в спинномозговой узел и оплетают в виде корзиночек тела чувствительных нейронов	Симпатическое поддержание боли за счет повышения чувствительности аксонов к катехоламинам, а также передачи симпатического возбуждения на проводники соматической чувствительности
Нейрональная и глиальная ремоделиция, приводящая к нарушению баланса между возбуждающими и ингибиторными процессами (центральная сенситизация)	Избыточный ответ центральных нейронов на пороговые стимулы, появление ответов на подпороговую стимуляцию, расширение площади гипералгезии за пределы иннервации поврежденного нерва

Лечение нейропатической боли

Начиная терапию болевого синдрома, следует оценить возможности устранения или коррекции этиологического фактора. Однако терапия основного заболевания и даже его полное купирование не всегда приводят к редукции болевого синдрома. Поэтому собственно боль должна рассматриваться клиницистом как целевая мишень для терапии, не зависящая от природы повреждения.

Перед началом терапии следует провести разъяснительную беседу с больным и его родственниками

о том, что лечение может быть длительным, и уменьшение боли будет происходить постепенно. Даже при правильной программе лечения редко удается достичь полного обезболивания. Хорошим результатом считается снижение интенсивности боли на 30%–50% от исходного уровня. Этот параметр следует иметь в виду при оценке эффективности проводимого лечения и решении вопросов о переходе на другой препарат или присоединении нового лекарства к уже принимаемому препарату. Клиницисту необходимо должным образом формировать адекватные ожидания пациента и его близких по поводу лечения еще до начала терапии.

Разработан стандартизированный подход к терапии нейропатической боли, базирующийся на универсальных патогенетических механизмах боли и многочисленных исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины. Британские рекомендации по лечению нейропатической боли в общеврачебной практике 2013 г, модернизированные в 2017 г., предлагают клиницисту в качестве инициальной терапии для нейропатической боли любого происхождения, за исключением тригеминальной невралгии, выбор из следующих препаратов: амитриптилин, дулоксетин, габапентин или прегабалин [9]. Необходимо учитывать, что вышеуказанные антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин) назначаются по показанию хроническое болевое расстройство, а сопутствующая депрессия служит лишь дополнительным критерием выбора препаратов этого класса. Из перечисленных препаратов наилучшей переносимостью обладают габапептиноиды (прегабалин, габапентин). Эти препараты характеризуются практически полным отсутствием лекарственных взаимодействий и сравнительно невысокой частотой развития нежелательных явлений. Пациентом с локализованной нейропатической болью на инициальном этапе лечения в качестве альтернативной терапии можно рекомендовать средства для наружного применения (крем, мазь, пластырь), содержащие капсаицин.

Если первоначальное лечение не является эффективным или плохо переносится пациентом, следует перевести пациента на альтернативную монотерапию препаратом первого ряда или предложить пациенту комбинацию из двух препаратов разных классов. Неэффективное первоначальное лечение требует консультации со специалистом (невролог, альголог) для обсуждения вопроса о назначении препаратов второй линии (лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, венлафаксин, трамадол). Однако наиболее часто назначаемые антиконвульсанты и антидепрессанты в большинстве случаев приводят только к частичному облегчению боли. Что можно сделать для усиления эффективности лечения?

Резерв повышения эффективности терапии

Комбинированная терапия обычно считается более эффективной, чем монотерапия, но неясно, какие комбинации лучше. Крайне мало рандомизированных исследований, посвящено комбинированной терапии

нейропатической боли. Но по факту комбинированная терапия используется чрезвычайно широко. Дополнительные препараты, используемые при наиболее частых заболеваниях ассоциированных с периферической нейропатической болью как правило, хорошо переносятся и является безопасным. Использование адъювантных средств позволяет обеспечить более успешное лечение. К самым часто используемым адъювантным средствам относят Acetyl-L-carnitine, витамины группы В, альфа-липоевая кислота, магния [10]. Лидирующее положение среди этих средств, безусловно, занимают витамины группы В. Тиамин, пиридоксин и цианкобаламин (т. е. В1, В6 и В12 витамины) являются основными витаминами комплекса В. Они действуют в основном как коферменты различных реакций, участвуя в метаболизме углеводов, белков и липидов. Они также играют важную роль в формировании новых клеток, ДНК, РНК и миелина.

Абсолютным показанием для их назначения являются состояния, вызванные дефицитом этих витаминов. Дефицит витамина В1 (тиамин), В6 (пиридоксин), В12 (цианкобаламин), и фолатов - известные причины невропатии, и восполнение витаминов позволяет улучшить симптомы или добиться их полной редукции. Дефицит витамина В12 часто наблюдается у пациентов, принимающих метформин, что требует назначения витамина В12 в ежедневной дозе 1000 мкг. Изучены многие витамины группы В для лечения невропатии, но бенфотиамин (жирорастворимая форма тиамин) считается наилучшим вариантом, потому что он лучше проникает через мембраны клетки. Согласно данным Кокрановского обзора бенфотиамин самостоятельно может быть эффективен для лечения диабетической и алкогольной невропатии, а комплекс витаминов В в высоких дозах значительно редуцировать нейропатическую боль [11].

С 1950-х годов витамины группы В рассматриваются в некоторых странах как субстанции, обладающие анальгетическим эффектом. Согласно некоторым исследованиям, витамины В обладают нейропротективными эффектами, которые предположительно связаны с их противоболевым действием, включая аллодинию, доказанным на различных моделях нейропатической боли [12, 13, 14]. Кроме того у бенфотиамин совсем недавно выявлено потенциальное противовоспалительное действие, включая нейровоспалительные реакции ассоциированные с микроглией, которые принимают участие в центральной сенситизации [15, 16]. Эти результаты открывают возможности использования комплекса витаминов В для воздействия на воспалительную (ноцицептивную) и нейропатическую боль у человека. Это особенно важно для курации смешанных болевых синдромов, например хронической боли в спине. Другим важным выводом экспериментальных работ является доказательство аддитивного эффекта комбинации комплекса витаминов В и габапептиноидов [17], что позволяет рассматривать эту комбинацию лекарств как наиболее выгодный вариант лечения нейропатической боли. Таким образом, собственно нейропатическая боль, не сопровождающаяся дефицитом витаминов, может рассматриваться как показание

для адьювантного назначения комплекса витаминов В в комбинации с габапептиноидами.

Российские клиницисты имеют высокую приверженность к использованию нейротропной терапии витаминами группы В у пациентов с нейропатической болью различного происхождения. Недавно завершилась Российская открытая наблюдательная программа «МИНЕРВА» у пациентов с различными нейропатическими болевыми синдромами, получающих амбулаторно нейротропную терапию инъекциями Мильгамма® и таблетками Мильгамма® композитум в составе комплексной терапии, которое позволило уточнить наиболее оптимальную схему назначения комплекса витаминов В [18]. В 70% случаев врачи отдавали предпочтение ступенчатая нейротропной терапии (Мильгамма в/м с последующим переходом на пероральную форму Мильгамму композитум) и большинство участников признавала эту схему наиболее эффективной. Препарат Мильгамма® ампулы, раствор для в/м инъекций, является инновационным средством, так как использование новой фармацевтической технологии позволило объединить в одной композиции стабилизировать витамины В1, В6 и В12, которые в обычных условиях взаиморазрушаемы. Кроме этого, в состав препарата включен местноанестезирующий компонент, который позволил сделать препарат более комфортным для применения. Вторым важным выводом исследования «МИНЕРВА» было доказательство связи между

длительностью использования Мильгаммы композитум и удовлетворенностью от лечения. Курсы длительностью более четырех недель оказались более эффективными по сравнению с короткими курсами.

Учет международного и Российского опыта позволяет рекомендовать в качестве инициальной терапии нейропатической боли габапентин (Габагамма) в комбинации со ступенчатая нейротропной терапией (Мильгамма в/м №10 с последующим переходом на Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день шесть недель). Габагамма имеет несколько форм выпуска: капсулы содержащие 400, 300 и 100 мг габапентина, что позволяет титровать препарат в инициальный период его назначения и в последующем плавно увеличивать дозу. Целевая доза габапентина составляет 900 мг/сут., разделенная на 3 приема. При необходимости через 2–4 недели доза может быть увеличена.

Лечение нейропатической боли на сегодняшний день продолжает оставаться сложной задачей. Представленные выше принципы и схемы лечения могут помочь врачу общей практики проводить наиболее эффективное и безопасное лечение пациентов с нейропатическим болевым синдромом, однако они не могут заменить индивидуальные консультации со специалистами в конкретных случаях, особенно при недостаточной эффективности первоначальной терапии.

Литература

1. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
2. Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: insight from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:154-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.002.
3. Данилов А.Б. Диагностика и терапия нейропатической боли. Лечение заболеваний нервной системы. 2015 №1 (16):34-40
4. Moreira de Barros GA, Gomes Colhado OC, Giublin ML. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor. São Paulo*, 2016;17(Suppl 1):S15-9. DOI 10.5935/1806-0013.20160040
5. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006;10(1):77-88.
6. Воробьева О.В. Алкогольная нейропатия: клиника, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9. № 2. С. 144-146.
7. Thornalley P. J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., Rabbani N., Antonysunil A., Larkin J., Ahmed A., Rayman G., Bodmer C. W. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007 Oct; 50(10): 2164–2170. doi: 10.1007/s00125-007-0771-4
8. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:156–161
9. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Issued: November 2013; Updated: February 2017 NICE clinical guideline 173 <http://guidance.nice.org.uk/CG173>
10. Onysko M, Legerski P, Potthoff J, Erlandson M. Targeting neuropathic pain: Consider these alternatives *The Journal of Family Practice* 2015; 64 (8):470-475
11. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573.
12. Mixcoatl-Zecuatl T, Quiñónez-Bastidas GN, Caram-Salas NL, Ambriz-Tututi M, Araiza-Saldaña CI, Rocha-González HI, et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008;30:431–41.
13. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XJ. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain* 2005;114:266–77.
14. Yu CZ, Liu YP, Liu S, Yan M, Hu SJ, Song XJ. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain*. 2014 Jan;18(1):76-85. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00390.x.
15. Bozic I, Savic D, Laketa D, Bjelobaba I, Milenkovic I, Pekovic S, Nedeljkovic N, Lavrnja I. Benfotiamine Attenuates Inflammatory Response in LPS Stimulated BV-2 Microglia. *PLOS ONE*, Edited by Anirban Basu, vol. 10, issue 2, p. e0118372. DOI:10.1371/journal.pone.0118372
16. Sánchez-Ramírez GM, Caram-Salas NL, Rocha-González HI, Vidal-Cantú GC, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Granados-Soto V. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1-2):48-53.
17. Liu L, Ma SH, Xia LJ. The influence of thiamin on the efficacy of pregabalin in rats with spinal nerve ligation (SNL)-induced neuropathic pain. *Neurol Res*. 2016;38(8):717-24. doi: 10.1080/01616412.2016.1188550.
18. Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытой многоцентровой всероссийской наблюдательной программы по оценке приверженности и удовлетворенности нейротропной терапией витаминов группы В «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах). *РМЖ*, 2016 № 24: 1650-1656