

Zapalenie nerwów obwodowych: etiologia, diagnostyka i leczenie

Peripheral neuritis: etiology, diagnosis and treatment

Ilek. Oskar Puk

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy

■ **Słowa kluczowe:** ból neuropatyczny, leczenie, zapalenie nerwów obwodowych, witaminy B, witamina B₁, witamina B₆, witamina B₁₂, NLPZ, diklofenak.

■ **Keywords:** neuropathic pain, treatment, peripheral neuritis, vitamins B, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, NSAIDs, diclofenac.

■ **Abstract:** Peripheral neuropathy is a common condition, with diabetes, alcoholism, and Guillain-Barre syndrome accounting for approximately 90% of all cases. The heterogeneous mechanism of nerve damage, e.g. trauma, infection, metabolic disease, etc., and the heterogeneous nature of the affected nerve fibres result in a broad and complex spectrum of symptoms of neuropathy. However, most common symptom is pain, most often constant, strong sensations as burning, stinging, etc. In addition, paraesthesia, loss of superficial sensation, weakness of reflexes and muscle weakness may occur. Diagnostics is based primarily on the clinical evaluation of patients and a thorough history. Importantly, therapy must include causal treatment, e.g. antibiotic therapy, surgery for pressure / trauma, etc., and adequate pain management with coanalgesics such as opioids, tricyclic antidepressants, antiepileptic drugs, etc. Supplementation of vitamin B complex as a coanalgesic is of great benefit. B vitamins reduce pain in more than 75% of patients and have neuroprotective effects through decrease of inflammation. It should be remembered that good therapeutic effects are obtained by using combination drugs, e.g. tramadol with paracetamol, diclofenac with B vitamins or other pharmaceuticals with vitamins B₁, B₆ and B₁₂. The therapy should follow the "analgesic ladder". Treatment of neuropathic pain should be supervised by an appropriate specialist, e.g. a neurologist.

■ Wstęp

Czyste, izolowane zapalenie nerwów obwodowych występuje stosunkowo rzadko, może być wywołane przez infekcję, choroby autoimmunologiczne, spichrzeniowe, itp. Jednakże w takich przypadkach częściej używa się szerszego pojęcia, jakim jest neuropatia. Wynika to z faktu, że stan zapalny jest swoistym procesem zwiększonej aktywności komórkowej, mającej na celu m.in. walkę z infekcją, naprawę i przebudowę tkanek itp., co towarzyszy licznym schorzeniom i jest tylko częścią ich złożonego patomechanizmu. Z tego powodu pojęcie szersze lepiej oddaje naturę problemu. W niniejszym artykule określenia „zapalenie ner-

wów” i „neuropatia” będą używane zamiennie, choć nie są tożsame. Stan zapalny jest nieodłącznym elementem procesów patologicznych. Zapalenie w obrębie nerwów obwodowych towarzyszy licznym jednostkom chorobowym i prowadzi do zaburzenia przewodzenia impulsów w obrębie dotkniętych nerwów, co może objawiać się silnymi dolegliwościami bólowymi, zaburzeniami czucia, a nawet upośledzeniem funkcji mięśni. Leczenie powinno przede wszystkim skupiać się na przyczynie neuropatii, sama redukcja zapalenia jest tylko leczeniem objawowym, jednakże – ze względu na uciążliwość dolegliwości – stanowi bardzo ważny element terapii. Niniejszy artykuł ma

na celu omówienie leczenia wspomagającego w neuropatii, redukującego stan zapalny, poprawiającego funkcjonowanie neuronów i komórek glijowych, a co za tym idzie – redukującego męczące pacjentów objawy.

■ Etiologia

Pierwszą grupą wśród przyczyn zapalenia nerwów obwodowych jest neuropatia z uwięźnięcia/ucisku, kiedy to dany nerw podlega mechanicznemu uciskowi, np. poprzez guz, zespół ciasnoty powięziowej lub uwięźnięcie w wyniku zrostu z powięzią [1]. Drugą, szeroką grupę stanowią wszystkie pozostałe przyczyny obejmujące choroby metaboliczne, infekcje, choroby autoimmunologiczne, alkoholizm, urazy, itp. Wśród tych chorób cukrzyca, alkoholizm i zespół Guillain-Barre odpowiadają za ok. 90% przypadków neuropatii obwodowych [1]. Dwa pierwsze schorzenia, szczególnie powszechne, powodują zaburzenia metabolizmu neuronów wynikające m.in. z niedoboru witamin z grupy B.

■ Objawy

Objawy zapalenia nerwu/nerwów są różnorodne w zależności od jego charakteru (czuciowy, ruchowy, autonomiczny, mieszany). Obejmują dolegliwości bólowe, najczęściej stałe, silne, odczuwane jako pieczenie, szczypanie, itp. Ponadto mogą wystąpić parestezje, zniesienie czucia powierzchownego, osłabienie odruchów oraz osłabienie siły mięśniowej [1]. W przypadku urazów najczęściej występuje ból i/lub osłabienie mięśni, z kolei w przypadku zaburzeń metabolicznych charakterystyczne są parestezje lub zniesienie czucia, często obejmujące wiele nerwów.

■ Diagnostyka i leczenie

Diagnostyka opiera się przede wszystkim na ocenie klinicznej pacjentów i dokładnym wywiadzie. Na przykład przeprowadza się ocenę charakterystycznych zmian skórnych w pódpaści, ocenę ilości spożywanego alkoholu, itp. W celu

ustalenia przyczyny zapalenia nerwów obwodowych przydatne i często konieczne są badania laboratoryjne. Zwykła morfologia może w sposób pośredni wskazać na niedobór witaminy B₁₂. Należy ocenić poziom glukozy, cholesterolu, itp. W przypadku podejrzenia uszkodzenia/ucisku jako przyczyny dolegliwości należy pacjenta skierować na odpowiednie badania obrazowe. W przypadku chorób metabolicznych lub alkoholizmu warto oznaczyć także poziom innych witamin z grupy B.

Zapalenie nerwów obwodowych w przebiegu cukrzycy

Bolesna neuropatia obwodowa dotyka ok. 13% pacjentów z cukrzycą [2]. Według różnych danych uszkodzenie neuronów w przebiegu cukrzycy we wszelkich postaciach, np. polineuropatii, dotyczy nawet 90% pacjentów z cukrzycą [2]. Neuropatia w przebiegu cukrzycy najczęściej występuje w postaci postępującego osłabienia czucia w dystalnych odcinkach kończyn, aż do jego zniesienia. Odruchy ścięgniste często są zachowane, ale mogą być osłabione. Ze względu na zaburzenia unerwienia, również w włóknach układu autonomicznego, w kończynach dotkniętych chorobą z czasem dochodzi do powstawania zmian atroficznych, takich jak zaburzenia ukrwienia, którym mogą towarzyszyć obrzęki, ścieńczenie skóry, itp.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca diagnostykę w kierunku neuropatii u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 w momencie rozpoznania, a w przypadku cukrzycy typu 1 – po 5 latach od rozpoznania. Badania powinny być powtarzane co roku [2]. W leczeniu kluczowa jest kontrola poziomu glukozy we krwi, jednak badania wskazują, że nawet intensywne na kontrola poziomu glukozy nie zapobiega w znaczącym stopniu występowaniu neuropatii cukrzycowej [3]. Za to pomocne w prewencji i hamowaniu neuropatii cukrzycowej okazują się środki redukujące stres oksydacyjny, takie jak kwas liponowy, kwas linolenowy, benfotiamina

(syntetyczna pochodna witaminy B₁), itp. [2]. Zalecane jest stosowanie witaminy B₁ (tiaminy) razem z witaminami B₆ i B₁₂. Należy oczywiście również pamiętać o leczeniu chorób towarzyszących i odpowiedniej rehabilitacji, w szczególności kinezyterapii, jako że odpowiedni wysiłek aerobowy podnosi poziom odpowiednich czynników troficznych, m.in. BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), które działają neuroprotekcynie.

Zapalenie nerwów obwodowych związane z alkoholem

Julian i wsp. przeprowadzili metaanalizę dotyczącą neuropatii w przebiegu przewlekłego, nadmiernego spożywania alkoholu [4]. Badanie wykazało, że uszkodzenie nerwów obwodowych dotyka 46,3% osób nadużywających alkohol [4].

Neuropatia najczęściej rozpoczyna się w dystalnych częściach kończyn dolnych, rzadziej górnych, i postępuje powoli, miesiącami/latami. Objawia się pogłębiającymi się zaburzeniami czucia powierzchownego, parestezjami i/lub drętwieniem kończyn [4]. Rzadziej występują zaburzenia propriocepcji (które mogą powodować zaburzenia chodu/równowagi), zaburzenia czucia wibracji, czy osłabienie siły mięśniowej. Należy pamiętać, że neuropatii często towarzyszy upośledzenie funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, np. w postaci zespołu Korsakowa, co może utrudniać ocenę kliniczną pacjenta.

Nie ma konsensusu dotyczącego metody leczenia tego typu neuropatii, jednakże wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne wskazują, że podaż witamin B₁, B₂, B₆ i B₁₂ znacząco redukuje objawy neuropatii w porównaniu do placebo [4].

Autoimmunologiczne, infekcyjne i urazowe zapalenie nerwów obwodowych

W przypadku schorzeń tego typu konieczne jest specjalistyczne leczenie przyczynowe, np. operacja w przypadku urazu, plazmafereza w przy-

padku zespołu Guillain-Barre, antybiotykoterapia/leki przeciwwirusowe w przypadku infekcji itp. Wspomagająca farmakoterapia w postaci leków przeciwzapalnych, m.in. sterydów i witamin z grupy B (B₁, B₆, B₁₂), jest pomocna w terapii. Objawy są różnorodne w zależności od charakteru uszkodzonych nerwów [1].

Stosowanie leków w bólu neuropatycznym

Podstawą leczenia jest leczenie przyczynowe, operacja w przypadku urazu, itd. Niestety, w wyniku działania czynnika drażniącego, nawet po jego wyeliminowaniu, w nerwach może dojść do nieodwracalnych zmian, co będzie objawiać się przewlekłym bólem neuropatycznym [5,6].

W takich przypadkach konieczne może być leczenie pod kontrolą neurologa lub poradni leczenia bólu. Jako leczenie objawowe stosuje się typowe środki przeciwbólowe, np. paracetamol, ibuprofen, ketoprofen, nimesulid, diklofenak, celekoksyb, czy inne NLPZ. Jednakże oprócz tego typu leków pomocna, a wręcz konieczna, jest terapia wspomagająca (koanalgetyki) w postaci kinezyterapii, fizykoterapii, a także farmakoterapii [5,6]. Ta ostatnia, często kluczowa w leczeniu, została podsumowana w tabeli 1.

Leczenie bólu powinno być prowadzone zgodnie z powszechnie znaną drabiną analgetyczną. Koanalgetyki umożliwiają skuteczniejsze leczenie bólu na „niższych szczeblach drabiny”, czyli brak konieczności wprowadzania lub opóźnienie wprowadzania opioidów, a także uzyskiwanie lepszej kontroli bólu niższymi dawkami NLPZ/opioidów, co wynika z addytywnego efektu przeciwbólowego tych leków [7]. Dawkowanie opioidów zostało podsumowane w tabeli 2. Samo łączenie NLPZ z opioidami również pozwala osiągnąć ten efekt. Łączenie różnych leków lub stosowanie preparatów łączonych w postaci jednej kapsułki/tabletki jest w zasadzie najlepszą opcją terapeutyczną. Powszechnie znane i zalecane jest stosowanie połączenia trama-

Tabela 1. Rekomendowane leki I rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego

Przykładowe leki	Wskazania	Inne korzyści	Skutki uboczne	Dawkowanie
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne				
Nortryptylina Dezypramina	Neuropatia cukrzycowa, neuralgia półpaścowa, radikulopatia	Wspomagają leczenie depresji i zaburzeń snu	Senność, sedacja, wzrost masy ciała, efekt antycholinergiczny (suchość w ustach, itp.)	25 mg wieczorem, zwiększać stopniowo o 25 mg co 3–7 dni do 150 mg
Blokery wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSNRIs)				
Duloksetyna Wenlafaksyna	Neuropatia cukrzycowa	Wspomagająco w leczeniu depresji, działają stymulująco	Nudności	30 mg raz dziennie do 60 mg dwa razy dziennie, zwiększając dawkę o 60 mg co tydzień (duloksetyna); 37,5 mg raz/dwa razy dziennie do 225 mg na dobę, zwiększając o 37,5–70 mg co tydzień (wenlafaksyna)
Leki przeciwpadaczkowe, agoniści receptorów GABA				
Gabapentyna Pregabalina	Neuropatia cukrzycowa, neuralgia półpaścowa, neuropatia wywołana chorobą nowotworową	Dobrze tolerowane, bez istotnych interakcji z innymi lekami	Senność, zawroty głowy, obrzęki kończyn	100–300 mg raz/dwa/trzy razy dziennie, maksymalnie 1200 mg na dobę, zwiększając o 100–300 mg co tydzień (gabapentyna); 50 mg trzy razy na dobę lub 75 mg dwa razy na dobę, maksymalnie 600 mg na dobę, podwajając dawkę co tydzień (pregabalina)

Na podstawie Baron i wsp. „Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment”.

dolu z paracetamolem. Oczywiście paracetamol i NLPZ można łączyć dowolnie z opioidami, lecz to połączenie jest popularne dlatego, że występuje w postaci jednej tabletki.

Podobnym, korzystnym połączeniem są preparaty lecznicze zawierające witaminy z grupy B, np. diklofenak z witaminami B lub inny lek składający się z witamin B₁, B₆ i B₁₂. Tak jak w poprzednim wypadku, wygoda dawkowania nie jest jedynym atutem tego połączenia, badanie na modelu szczurzym wykazały, że witamina B₁₂ potęguje efekt przeciwbólowy diklofenaku [8]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu na ludziach, co potwierdza, że witaminy z grupy B zwiększają działanie przeciwbólowe diklofenaku [9].

Należy pamiętać, że leki są lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu do suplementów, ze względu na rygorystyczne kontrole i standaryzację produkcji, co przekłada się na jakość medykamentów. Ogólna skuteczność witamin B₁, B₆ i B₁₂ w leczeniu bólu neuropatycznego została omówiona w następnym rozdziale.

Jak to opisano w tabeli 2, powszechnymi i uciążliwymi skutkami ubocznymi opioidów są nudności, wymioty i zaparcia. Można ich uniknąć, stosując preparat zawierający oksykodon i nalokson, gdzie ten ostatni, jako antagonist receptorów opioidowych, znosi ich działanie w układzie pokarmowym, jednocześnie nie zaburząc działania ustrojowego ze względu na silny tzw. efekt pierwszego przejścia (nalokson zostaje prawie całkowicie zmetabolizowany w wątrobie) [7].

Kompleks witamin B w leczeniu zapalenia nerwów obwodowych

W leczeniu bólu neuropatycznego/uszkodzenia nerwów ważną rolę pełni kompleks witamin B. W swoim badaniu na szczurzym modelu uszkodzenia nerwów obwodowych Altun i Kurutas wykazali, że w ciągu kilku dni od urazu stężenie kompleksu witamin B ogólnie i witaminy B₁₂ w tkance nerwowej było znacznie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej [10]. Co cie-

Tabela 2. Przykłady i dawkowanie opioidów

Przykładowe leki	Wskazania	Inne korzyści	Skutki uboczne	Dawkowanie
Opioidy				
Morfina Oksykodon Metadon Tramadol	Neuropatia cukrzycowa, neuralgia półpaścowa, radikulopatia, neuropatia wywołana chorobą nowotworową, ból fantomowy, itp.	Szybki efekt przeciwbólowy	Nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy	10–15 mg morfiny lub jej ekwiwalentu (5–10 mg oksykodonu, 1–2,5 mg metadonu) co 4 h, dawkę maksymalną ustala się indywidualnie; 50 mg raz/dwa razy na dobę, maksymalnie 400 mg na dobę (tramadol)

Na podstawie Baron i wsp. „Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment”.

kawe, ogólna ilość witamin grupy B w tkankach rosła w pierwszych godzinach po uszkodzeniu, co wskazuje na zwiększone zapotrzebowanie na te witaminy i ich prawdopodobny udział w procesie regeneracji nerwów [10]. Pośrednio tłumaczy to też skuteczność stosowania witamin B₁, B₆, B₁₂ w leczeniu bólu neuropatycznego.

Przeprowadzono wiele badań dotyczących skuteczności podaży witamin z grupy B w leczeniu bólu neuropatycznego, które zostały zebrane w przeglądach systematycznych [11,12]. We wspomnianych artykułach przeanalizowano kilkadziesiąt badań klinicznych, z których wynika, że kompleks witamin B jest skuteczny, nawet w monoterapii, w leczeniu bólu neuropatycznego występującego w przebiegu infekcji wirusowej, zespołu zależności alkoholowej, uszkodzenia itp. [11,12]. W większości badań stosowanie witamin B (minimum 4 tygodnie) prowadziło do zmniejszenia stosowania leków przeciwbólowych u ponad 75% pacjentów i znaczącej redukcji dolegliwości bólowych ocenianych w skali VAS [11,12]. Oczywiście połączenie leków, np. witamin B₁, B₆, B₁₂, z gabapentyną/pregabaliną i kinezyterapią daje lepsze skutki, dlatego pacjent powinien mieć zapewnione kompleksowe leczenie. Kompleks witamin B wydaje się być skuteczniejszy w terapii od stosowania samej witaminy B₁₂ [11,12]. Ponadto metaanaliza przeprowadzona przez Wang i wsp. wykazała, że witamina B₁₂ w dawce 1 mg na dobę jest skuteczna jako terapia wspomagająca w leczeniu bólu neuropatycznego powstałego w wyniku opsy/półpaśca [13].

Badania znacząco różnią się metodologią, w tym dawkowaniem, dlatego trudno określić, jaka ilość konkretnych witamin jest najodpowiedniejsza. Przeważnie stosowano 100–300 mg witamin B₁ i B₆ oraz do 1 mg witaminy B₁₂.

Jeśli chodzi o mechanizm działania witamin z grupy B, badania na zwierzętach wykazały zwiększoną regenerację nerwów w wyniku ich podaży, a także hamowanie cyklooksygenazy przez witaminę B₁₂, a co za tym idzie – redukcję stanu

zapalnego [14]. Ponadto Ehmedah i wsp. wykazali, że kompleks witamin B zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych, m.in. poprzez zwiększenie ilości makrofagów o fenotypie M2 (przeciwzapalnych, produkujących IL-10), kosztem makrofagów o fenotypie M1 (prozapalnych) [15]. To właśnie działanie przeciwzapalne wydaje się być kluczowe w neuroprotektoryjnym mechanizmie działania witamin B. Stan zapalny, aktywacja komórek glejowych i neuronów są konieczne do regeneracji nerwów, jednakże proces ten jest skomplikowany i jego mechanizmy samoograniczania często zawodzą. Nadmierne pobudzenie wymienionych komórek może prowadzić do uszkodzenia neuronów, co zwiększa produkcję molekuł i cytokin prozapalnych, zwiększając natężenie stanu zapalnego, itd. To błędne koło może zostać przerwane za pomocą odpowiednich środków farmakologicznych, m.in. witamin z grupy B.

■ Podsumowanie

Neuropatia nerwów obwodowych występuje stosunkowo często i dotyczy osób z takimi chorobami jak: cukrzyca, alkoholizm i zespół Guillain-Barre. Te trzy schorzenia odpowiadają za ok. 90% przypadków neuropatii obwodowej. Choroba ta ma złożony/różnorodny patomechanizm, może wynikać z mechanicznego uszkodzenia nerwów, tj. urazu, infekcji, itp. lub zaburzenia metabolizmu neuronów/komórek glejowych, czyli uszkodzenia biochemicznego, np. w przebiegu choroby metabolicznej. Różnorodny charakter neuropatii nerwów obwodowych wynika także z odmiennego charakteru dotkniętych włókien nerwowych (czuciowe, ruchowe, mieszane), co przyczynia się do szerokiego spektrum objawów.

Najczęstszym objawem uszkodzenia nerwów obwodowych jest ból, przeważnie stały, silny, odczuwany jako pieczenie, szczypanie, itp. Ponadto mogą wystąpić parestezje, zniesienie czucia powierzchownego, osłabienie odruchów oraz osłabienie siły mięśniowej.

W diagnostyce najważniejsza jest dokładna ocena kliniczna oraz zebranie szczegółowego wywiadu. Jednakże pomocne, a czasem nawet kluczowe dla rozpoznania mogą być dodatkowe badania obrazowe i laboratoryjne. Podstawą terapii jest leczenie przyczynowe, tj. operacja w przypadku uszkodzenia mechanicznego/ucisku, wyrównanie zaburzeń metabolicznych w przypadku cukrzycy, itp.

W leczeniu objawowym kluczowa jest odpowiednia terapia przeciwbólowa, optymalnie z wykorzystaniem koanalgetyków, takich jak opioidy, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, itp. Jako tego typu środek służą także witaminy z grupy B. Liczne badania wykazały, że podaż witamin B₁, B₆, B₁₂ zmniejsza dolegliwości bólowe u ponad 75% pacjentów i działa neuroprotektoryjnie poprzez zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych, zwiększenie ilości makrofagów M2 i zwiększenie ilości IL-10, a co za tym idzie – redukcję stanu zapalnego. Ponadto dowiedziono, że po urazie wzrasta zapotrzebowanie tkanki nerwowej na witaminy B. Dobre efekty terapeutyczne, wynikające m.in. z lepszego *compliance*, można uzyskać stosując preparaty łączone, np. diklofenak z witaminami B₁, B₆, B₁₂ lub tramadol z paracetamolem. Terapia powinna przebiegać zgodnie z drabiną analgetyczną. W przypadku preparatów zawierających witaminy istotne jest stosowanie i zalecanie pacjentom produktów o statusie leków, a nie suplementów diety. Leczenie bólu neuropatycznego powinno być nadzorowane przez odpowiedniego specjalistę, np. neurologa. © P

Lek. Oskar Puk
oskar.p.puk@gmail.com
Nadesłano: 01-03-2022

Piśmiennictwo:

- Greenberg, M. S. (2020). *Handbook of Neurosurgery*. Thieme.
- Vinik, A. I., Nevoret, M. L., Casellini, C., & Parson, H. (2013). Diabetic neuropathy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 42(4), 747–787. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.06.001>Art. Z cukrzycy (advanced)
- TheADVANCECollaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
- Julian, T., Glasgow, N., Syeed, R., & Zis, P. (2019). Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 266(12), 2907–2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet. Neurology*, 9(8), 807–819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
- Xu, L., Zhang, Y., & Huang, Y. (2016). Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Advances in experimental medicine and biology*, 904, 117–129. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7537-3_9
- Mutschler E. Farmakologia i toksykologia – podręcznik. Wydanie IV polskie Redakcja naukowa: Marek Drożdżik, Iwan Kocić, Dariusz Pawlak. MedPharm-Polska 2018.
- Tamaddonfard, E., Samadi, F., & Egdami, K. (2013). The effects of vitamin B12 and diclofenac and their combination on cold and mechanical allodynia in a neuropathic pain model in rats. *Veterinary research forum : an international quarterly journal*, 4(1), 19–24.
- Ponce-Monter, H. A., Ortiz, M. I., Garza-Hernández, A. F., Monroy-Maya, R., Soto-Ríos, M., Carrillo-Alarcón, L., Reyes-García, G., & Fernández-Martínez, E. (2012). Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain research and treatment*, 2012, 104782. <https://doi.org/10.1155/2012/104782>
- Altun, I., & Kurutas, E. B. (2016). Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural regeneration research*, 11(5), 842–845. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.177150>
- Julian, T., Syeed, R., Glasgow, N., Angelopoulou, E., & Zis, P. (2020). B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(8), 2221. <https://doi.org/10.3390/nu12082221>
- Ang, C. D., Alviar, M. J., Dans, A. L., Bautista-Velez, G. G., Villaruz-Sulit, M. V., Tan, J. J., Co, H. U., Bautista, M. R., & Roxas, A. A. (2008). Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD004573. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004573.pub3>
- Wang, J. Y., Wu, Y. H., Liu, S. J., Lin, Y. S., & Lu, P. H. (2018). Vitamin B12 for herpetic neuralgia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine*, 41, 277–282. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.10.014>
- Buesing, S., Costa, M., Schilling, J. M., & Moeller-Bertram, T. (2019). Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain physician*, 22(1), E45–E52.
- Ehmedah, A., Nedeljkovic, P., Dacic, S., Repac, J., Draskovic Pavlovic, B., Vucevic, D., Pekovic, S., & Bozic Nedeljkovic, B. (2019). Vitamin B Complex Treatment Attenuates Local Inflammation after Peripheral Nerve Injury. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(24), 4615. <https://doi.org/10.3390/molecules24244615>