

Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии

И.А. Строков, Л.Т. Ахмеджанова, О.А. Солоха

Кафедра нервных болезней ММА
им. И.М. Сеченова

Многие учёные сохраняют скептическое отношение к терапевтическим возможностям витаминов группы В, объясняя их эффективность плацебо-эффектом. Вместе с тем практические врачи широко используют витамины группы В для лечения различных неврологических заболеваний. Кто прав? Имеют ли витамины группы В действие на патогенетические механизмы различных заболеваний? Какие исследования эффективности витаминов группы В в рамках доказательной медицины проведены и что они показали?

Не вызывает сомнения, что при недостатке витаминов группы В в организме имеется необходимость восполнить их дефицит. Это связано с тем, что недостаток основных витаминов группы В (тиамина – витамина В₁, пиридоксина – витамина В₆, кобаламина – витамина В₁₂) приводит к развитию патологии периферической нервной системы. При хроническом дефиците в пище тиамин развивается дистальная сенсорно-моторная полиневропатия, напоминающая алкогольную и диабетическую полиневропатию. Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде «покалывания иголки». Недостаток кобаламина, помимо пернициозной анемии, формирует подострую дегенерацию спинного мозга с поражением задних столбов, а у относительно небольшого числа больных – дистальную сенсорную полиневропатию, которая характеризуется онемением и выпадением сухожильных рефлексов. В развивающихся странах в общей популяции населения недостаток витаминов группы В выявляется достаточно часто, но и в развитых странах это совсем не редкость. В США и Англии недостаток витамина В₁₂ отмечается у 6 % населения, преимущественно в старших возрастных группах [8]. При обследовании 581 больного с полиневропатиями дефицит В₁₂ выявлен у 4 % и возможный дефицит (увеличение содержания метилмалоновой кислоты > 243 нмоль/л) – у 32 % пациентов. Назначение этим больным витамина В₁₂ улучшило их состояние в 87 % случаев с явным дефицитом кобаламина и в 43 % случаев с возможным дефицитом кобаламина [33].

Витамины группы В могут назначаться при отсутствии их дефицита в связи с активным участием этой группы витаминов в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы, например, при диабетической полиневропатии. Известно, что тиамин, локализуясь в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации повреждённых нервных проводников, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальной функции аксоплазматического тока. Пиридоксин под-

держивает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах, кроме того в последние годы показано, что витамин В₆ имеет антиоксидантное действие [30]. Кобаламин влияет на мембранные липиды и участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. В этой связи данные витамины группы В часто называют нейротрофическими витаминами. При длительном приёме больших доз витаминов В₁ и В₁₂ не развивается побочных эффектов со стороны нервной системы. При приёме пиридоксина в дозе 500 мг/день возможно развитие сенсорной полиневропатии.

Водорастворимые препараты витаминов В₁, В₆ и В₁₂ могут использоваться в виде монотерапии каким-либо витамином, что определяется ролью этого витамина в патогенезе конкретного заболевания. Существуют водорастворимые формы для парентерального введения и для приёма в виде таблеток. Для быстрого достижения высокой концентрации витаминов в крови и цитоплазме клеток применяется парентеральное введение в больших дозах водорастворимых форм витаминов группы В. Вместе с тем, при большинстве заболеваний целесообразно применение не одного из витаминов группы В, а их комплекса. В этом случае один витамин имеет патогенетическое действие и дополнительно другими витаминами оказывается неспецифическое положительное действие на функциональное состояние структур нервной системы. Наиболее широко применяемым и безусловно приоритетным препаратом для инъекционного введения комплекса витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) является Мильгамма, содержащая по 100 мг тиамин и пиридоксина, и 1 000 мкг цианокобаламина. При наличии показаний для терапии начинают лечение с 10 инъекций больших доз водорастворимых форм витаминов группы В. Так, препарат Мильгамма, содержащий по 100 мг тиамин и пиридоксина, и 1 000 мкг цианокобаламина, является оптимальным выбором за счёт сбалансированного комплекса нейротропных витаминов в оптимальных терапевтических дозах. Инъекции Мильгаммы практически безболезненны за счёт наличия в составе 20 мг лидокаина и малого (2 мл) объёма ампулы.

После парентерального введения витаминов группы В может возникнуть необходимость их длительного применения в виде перорального приёма или такая необходимость имеется с самого начала лечения. Использование водорастворимых витаминов группы В для лечения в виде таблеток имеет ограничения, которые в первую очередь касаются тиамин. Дело в том, что биодоступность небольших доз водорастворимого тиамин крайне низкая из-за того, что они разрушаются в кишечнике тиаминазами. При увеличении дозы водорастворимого тиамин возникает эффект «насыщения», когда, несмотря на повышение дозы, его концентрация в крови существенно не увеличивается, что связано с блокированием его переноса из кишечника в кровь. В этой связи широко применяется препарат Мильгамма композитум (драже) содержит 100 мг жирорастворимого бенфотиамин и 100 мг пиридоксина. Стандартной лечебной дозой является приём по 3 драже в день в течение 2–3 месяцев. Почему необходима замена водорастворимого тиамин на бенфотиамин – липофильное вещество с тиаминоподобной активностью?

Группа жирорастворимых веществ с тиаминоподобными свойствами – аллителиамин – впервые была синтезирована в Японии группой учёных во главе с Taizo Matsukawa (Takeda, 1952) и подробно описана Motonori Fujiwara в (Takeda) 1958 году. Конечной целью учёных был поиск эффективного средства борьбы с болезнью бери-бери, бушевавшей

в те годы в Японии. Аллитиамины устойчивы к действию кишечных тиаминаз I и II и поэтому лучше усваиваются. Среди всех соединений данной группы наибольшую биодоступность и способность проникать в нервное волокно показал бенфотиамин [17]. Сравнительные исследования биодоступности бенфотиамина и водорастворимого тиамина показали, что бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию вещества в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости, печени, периферических нервах и более длительно сохраняется в организме [36]. Тиамины и бенфотиамин оказывают влияние на метаболические процессы в клетке после превращения в физиологически активное соединение – тиамин дифосфат. Возможность бенфотиамина проникать внутрь клетки намного выше, чем у водорастворимых тиаминов, что определяет более высокий внутриклеточный уровень тиамина дифосфата при приеме бенфотиамина. Это объясняет, почему для длительного и профилактического лечения различных заболеваний используются препараты, содержащие бенфотиамин, в основном препарат Мильгамма композитум.

Дефицит тиамина играет большую роль в развитии алкогольной полиневропатии (АЛП), которая в России является одной из самых распространенных форм генерализованного поражения периферических нервов. Алкогольное поражение периферических нервов встречается у 10 % лиц, страдающих алкоголизмом, преимущественно в возрасте 40–70 лет и может выявляться как у мужчин, так и у женщин [46]. АЛП начинается с дистальных отделов нижних конечностей, затем по мере прогрессирования процесса могут вовлекаться проксимальные отделы ног и дистальные отделы рук. В большинстве случаев алкогольная полиневропатия развивается медленно, хотя известны случаи острого развития полиневропатии у больных алкоголизмом [5], что может наблюдаться и при неалкогольном дефиците тиамина [25]. Причиной формирования алкогольной полиневропатии могут являться прямое токсическое действие этанола и его метаболитов (ацетальдегида) и недостаток поступления в организм тиамина, в том числе связанный не только с плохим питанием больных алкоголизмом, но и из-за синдрома нарушения всасывания. У больных алкоголизмом имеется повышенный риск недостаточного обеспечения всеми витаминами группы В [13]. В контролируемом исследовании на 78 здоровых волонтерах показано, что постоянное использование водки или красного вина в течение 2 недель достоверно уменьшали содержание в плазме витамина В₁₂ [16].

Во всех случаях АЛП выявляется аксональный характер поражения нервов. АЛП без дефицита

тиамина характеризуется медленным развитием, преимущественно сенсорными симптомами, выраженными болями и симптомом «горящих ног», а в икроножном нерве обнаруживается аксональная дегенерация тонких волокон. При наличии дефицита тиамина АЛП часто начинается остро с мышечной слабости и нарушения глубокой чувствительности, а в икроножном нерве при биопсии в первую очередь обнаруживают изменения и гибель толстых нервных волокон.

В одном из первых исследований применения тиамина при АЛП у 12 пациентов с алкоголизмом и АЛП выявлено уменьшение сенсорных симптомов у 10 больных при длительности терапии 2 недели, при более длительном использовании тиамина у 2 больных в течение 8 недель улучшалась чувствительность, сила мышц и рефлексы [43]. В контролируемом исследовании «BAP 1 STUDY» (Benfotiamine in Treatment of Alcoholic Polyneuropathy) для лечения в течение 8 недель АЛП в первой группе больных (30 пациентов) перорально использовали бенфотиамин в дозе 320 мг/день, во второй группе (26 пациентов) – перорально комбинацию бенфотиамина, пиридоксина и цианокобаламина, а в третьей группе (28 пациентов) – перорально плацебо [45]. Бенфотиамин улучшал вибрационную чувствительность, мышечную силу и состояние больных по шкале невропатических нарушений в обеих группах, получавших только бенфотиамин или его комбинацию с другими витаминами группы В.

В современных исследованиях показано, что бенфотиамин достоверно уменьшает интенсивность болевого синдрома при АЛП. У 14 мужчин с АЛП использовали бенфотиамин перорально в дозе 450 мг/день в течение 2 недель и затем в дозе 300 мг/день дополнительно в течение 4 недель, было отмечено уменьшение болей, сенсорного и моторного дефицита и улучшение ЭМГ показателей [1, 2]. Возможно, что уменьшение интенсивности болевого синдрома при лечении АЛП обусловлено не только восполнением дефицита тиамина, но и прямым антиноцицептивным действием препарата.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 325 больных, имевших позитивные и негативные симптомы АЛП и изменение вибрационной чувствительности, перорально получали в течение 12 недель комплекс витаминов группы В [34]. Первая группа пациентов получала комплекс витаминов группы В, вторая группа больных дополнительно получала фолиевую кислоту (1 мг), третья группа – плацебо. Было отмечено достоверное по сравнению с группой плацебо снижение интенсивности

Информация о препарате

**МИЛЬГАММА (раствор для инъекций),
МИЛЬГАММА КОМПОЗИТУМ (драже)
(Woerwag Pharma GmbH. & Co. KG, Германия)**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу периферической нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиаминпирофосфат) и АТФ (аденозинтрифосфат). Пиридоксин участвует в метаболизме протеина и, частично, в метаболизме углеводов и жиров. Особенностью данных препаратов является синергизм компонентов, проявляющийся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве патогенетического и симптоматического средства в со-

ставе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбаго, мышечно-тонические синдромы.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

боли ($p < 0,001$), улучшение вибрационной чувствительности ($p < 0,001$), результатов дискриминационного теста ($p < 0,001$) и выполнения координационных проб ($p < 0,05$). В исследование включались больные алкоголизмом, имеющие сенсорную форму полиневропатии. Можно думать, что причиной формирования патологии периферических нервов преимущественно было токсическое действие этанола, а не дефицит тиамин. Получение хорошего эффекта предполагает, что целесообразно назначать витамины группы В больным алкоголизмом при наличии полиневропатии независимо от её преимущественных патогенетических механизмов (этанолового или тиаминного). Исследование показывает, что комплекс витаминов группы В может быть наиболее эффективен при АЛП. Не было статистических различий между группой, получавших комплекс витаминов группы В, и группой у которой к нему была добавлена фолиевая кислота. Тиамин оказывает эффект не только при АЛП, но и при алкогольной энцефалопатии Вернике и вызванной алкоголем персистирующей деменции. При обследовании в отделении экстренной помощи больницы в Бронксе (США) 77 пациентов с острой алкогольной интоксикацией у 15 % обнаружен дефицит тиамин без клинических проявлений, что ставит вопрос о проведении терапии у этих больных витаминами группы В, например Мильгаммой и Мильгаммой композитум, даже без специального обследования [27].

Способность витаминов группы В уменьшать боль до последнего времени ставилась под сомнение, так как не были известны механизмы их действия при различных болевых синдромах. Вместе с тем, антиноцицептивный эффект пиридоксина и кобаламина хорошо известен клиницистам: так, витамин В₁₂ применяется в различных странах для лечения боли с 1950 года. Исследования последних лет создали серьёзную теоретическую базу, подтверждающую антиноцицептивный эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли.

Ряд экспериментальных исследований выявил отчётливый антиноцицептивный эффект отдельных витаминов и их комплексов при невропатической боли. При сдавлении дорзального ганглия или наложения лигатуры на седалищный нерв, вводимые интраперитонеально витамины В₁, В₆ и В₁₂ уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов группы В вызывали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причём комбинация витаминов группы В оказывала синергетический эффект при обоих моделях невропатической боли [44]. В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причём наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В₁₂ (73 % случаев) и тиамин (58 % случаев). Одновременное введение тиамин или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90 % случаев) [10]. На аналогичной экспериментальной модели невропатической боли показано, что бенфотиамин и цианокобаламин могут значительно уменьшать боль, а лучший эффект получен при комбинации витаминов В₁ и В₁₂ с габапентином. В больших дозах габапентин при назначении в виде монотерапии для лечения боли значительно уменьшал аллодинию, но вызывал нарушения координации. Комбинацией габапентина с бенфотиамином или цианокобаламином удалось добиться аналогичного эффекта в отношении боли при меньшей дозе габапентина и без изменения коор-

динации [29]. Действие витамина В₁₂ на невропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок, но этого не делает диклофенак, который не является препаратом для уменьшения невропатической боли [15]. Исследовано влияние витаминов группы В на активность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы. В эксперименте показано, что активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва при инъекциях витамина В₆ и комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ дозозависимо уменьшается. Инъекции витамина В₆ и В₁₂ в большей степени уменьшали ноцицептивную активность, чем витамин В₁. Несколько повторных инъекций более эффективны, чем однократное введение комплекса витаминов группы В [22]. Витамин В₁₂ способен уменьшать высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалях ЦНС [21]. Витамины группы В оказывают влияние и на ноцицептивную боль. В эксперименте с формалиновой моделью «воспалительной», т. е. ноцицептивной, боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ или только при приёме витаминов группы В. Показано, что имеется синергический эффект диклофенака и витаминов группы В в отношении изученной формы болевого синдрома. В эксперименте с формальдегидной моделью ноцицептивной боли показан антиноцицептивный эффект комбинации В₁, В₆ и В₁₂, что предполагает действие комбинации витаминов группы В на синтез и эффекты альгогенов воспаления [14]. В эксперименте на здоровых и страдающих сахарным диабетом животных изучали действие бенфотиамин на воспалительную и невропатическую боль. Бенфотиамин значительно уменьшал ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождающуюся тактильной аллодинией [35]. В эксперименте на мышцах выявлено, что тиамин дозозависимо уменьшает острую и хроническую невропатическую и воспалительную боль [31]. В эксперименте тиамин дозозависимо уменьшал вызванную компрессией дорзального ганглия температурную гипералгезию и уменьшал гипервозбудимость нейронов дорзального ганглия преимущественно в нейронах малого размера, нормализуя в них ток ионов натрия [38]. Можно предполагать, что антиноцицептивное действие тиамин реализуется через снижение активности различных изоформ протеинкиназы С.

В 1992 году при лечении комплексом витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин) в течение 3 недель 1 149 пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями, мононевропатиями, отмечено значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69 % случаев [12]. В обзоре работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов В (В₁, В₆, В₁₂) I. Jurna в 1998 году, подвергнув анализу имевшиеся к тому времени экспериментальные и клинические исследования, пришёл к выводу, что их применение способно уменьшить как скелетно-мышечные, так и корешковые боли в спине. Особо была отмечена эффективность комплекса витаминов группы В в качестве адъювантной терапии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [23]. В контролируемом исследовании эффективности лечения в/м инъекциями витамина В₁₂ в дозе 1 000 мкг в течение 10 дней 60 пациентов с хроническими люмбаго и поясничными компрессионными радикулопатиями отмечено достоверное

уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), по сравнению с плацебо, при том, что исходная интенсивность боли была более 60 мм [28]. При сравнении эффективности парентерального введения витамина В₁₂ и нортриптилина в двух группах по 50 больных с болевой диабетической полиневропатией выявлено, что витамин В₁₂ более эффективно уменьшал жгучие и стреляющие боли, парестезии и ощущение холода [42]. В Германии и России изучена эффективность витаминов группы В как адьювантной терапии при лечении болей в спине диклофенаком. В исследовании отечественных неврологов при сравнении групп больных, парентерально получавших препарат Мильгамма или деклофенак, выявлена высокая эффективность монотерапии болей в спине при применении Мильгаммы. Комбинированная терапия диклофенаком и Мильгаммой более выражено уменьшала боли в спине, чем монотерапия любым из этих препаратов, однако монотерапия Мильгаммой отличалась лучшей переносимостью и безопасностью [3]. Экспериментальные и клинические исследования действия витаминов группы В при ноцицептивных и невропатических болях позволяют считать, что у отдельных витаминов этой группы (В₁, В₆, В₁₂) и комплексных препаратов витаминов группы В (Мильгамма, Мильгамма композитум) имеется выраженный антиноцицептивный эффект.

В этой связи представляет интерес возможность использования витаминов группы В при лечении тоннельных синдромов. Карпальный синдром является самым распространённым вариантом тоннельных невропатий. В большом обследовании 994 пациентов с синдромом карпального канала показано, что при традиционном лечении с дополнительным назначением витамина В₆ симптоматика уменьшилась у 68 % больных, а при аналогичном лечении без пиридоксина – только у 14,3 % пациентов [24]. При обзоре 14 исследований, посвящённых эффективности пиридоксина при карпальном синдроме выявлено что результаты 8 работ подтверждают факт уменьшения клинических проявлений и электрофизиологических нарушений при карпальном синдроме в результате введения витамина В₆. Это может быть связано либо с антиноцицептивным действием В₆ или скрытой недостаточностью витамина, так как известно, что при его дефиците могут возникать парестезии и онемение в кистях.

При лечении диабетической полиневропатии (ДПН) используется действие тиамин на биохимические процессы метаболизма глюкозы. Формирование ДПН связано с блокадой обмена глюкозы и накоплением промежуточных продуктов, запускающих основные механизмы, формирующие клеточную патологию, в первую очередь, образование большого количества AGEs (advanced glycated end products – конечных продуктов избыточного гликирования) [9]. Уменьшить содержание промежуточных продуктов обмена глюкозы может фермент транскетолаза, активность которой зависит только от тиамин [18]. Доказано, что тиамин способен ингибировать образование AGEs у экспериментальных животных и человека. Важно, что действие тиамин при ДПН связано не с его дефицитом, а с активацией транскетолазы. При применении тиамин уменьшается активность основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки. С другой стороны, в некоторых экспериментальных работах получены данные, свидетельствующие о возможном прямом антиоксидантном эффекте бенфотиамин [37]. В эксперименте продемонстрирована способность тиамин уменьшать гипоперфузию и улучшать оксигенацию тканей, восстанав-

ливать эндотелийзависимую вазодилатацию и ингибировать апоптоз. Вместе с тем, нельзя исключить, что при использовании комбинации тиамин с пиридоксин (препарат Мильгамма композитум) для лечения больных с ДПН, определённое влияние на патогенетические механизмы формирования ДПН оказывает не только тиамин, но и пиридоксин. Показано, что пиридоксаль-5'-фосфат, активная форма пиридоксина, препятствует прогрессированию поздних осложнений СД, ингибируя образования AGEs [32]. Витамин В₁₂ также способен вызывать уменьшение проявлений ДПН. Анализ семи клинических контролируемых исследований, выполненных в мире с 1954 по 2004 гг., в которых изучалась эффективность витамина В₁₂ при ДПН, показывает, что его применение способно уменьшить боль и парестезии, симптомы поражения автономной системы [41].

В настоящее время препараты комплекса витаминов группы В не менее широко, чем антиоксиданты, используются для лечения ДПН. В основном применяются препараты комплексов тиамин, пиридоксина, цианокобаламина, а также бенфотиамин, содержащие большие дозы лекарственных компонентов (препараты Мильгамма и Мильгамма композитум). Эти препараты способны улучшить структурное и функциональное состояние периферических нервов при ДПН за счёт активного воздействия на состояние нервных волокон. В 1989 г. было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности бенфотиамин в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ при ДПН у 20 больных СД. Лечение в течение 3 недель привело к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению боли, парестезий и улучшению вибрационной чувствительности [26]. В контролируемом исследовании у 40 больных СД с ДПН наблюдали достоверное по сравнению с плацебо уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) при 3-недельном лечении бенфотиамином [19]. Эффект длительного применения бенфотиамин изучен в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором препарат, содержащий 40 мг бенфотиамин, 90 мг пиридоксина и 0,25 мг цианокобаламина, назначался 24 больным в течение 14 дней в стационаре (две капсулы в день) и затем ещё 10 недель амбулаторно (одна капсула в день). Отмечено, что у пациентов, получавших комбинацию витаминов группы В, достоверно увеличилась скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву ($p = 0,006$), причём этот эффект сохранялся при обследовании через 9 месяцев [39]. Эффективность комбинации бенфотиамин (100 мг) и пиридоксина (100 мг) исследована у 14 больных СД с ДПН, получавших препарат Мильгамма композитум по одному драже 3 раза в день в течение 6 недель. После лечения достоверно снизилась выраженность всех невропатических симптомов (боль, онемение, парестезии, зябкость), улучшились вибрационная чувствительность и автономная иннервация (уменьшение тахикардии, увеличение вариабельности сердечного ритма, уменьшение латенции и увеличение амплитуды вызванного кожного симпатического ответа). Достоверное улучшение функции соматических и автономных нервов отмечалось, начиная с 3-й недели лечения [4]. При лечении ДПН отмечен более выраженный эффект бенфотиамин в комбинации с пиридоксин, по сравнению с водорастворимыми витаминами группы В [7].

В плацебо-контролируемом исследовании эффективность различных форм витаминов группы В изучена у 70 больных СД с ДПН [6]. В течение 6 недель одна группа (40 пациентов) получала препарат

Мильгамма композитум, вторая группа (15 больных) – витамины В₁ и В₆ (по 100 мг каждого) в/м и третья группа (15 больных) – плацебо. В группе больных, получавших Мильгамму композитум, отмечалось достоверное уменьшение интенсивности стреляющей боли, жжения, онемения, парестезий по шкале TSS, по сравнению с группой плацебо. Неврологический дефицит, оцениваемый в баллах по шкале NISLL (Neuropathy Impairment Score), через 6 недель достоверно уменьшился в группе больных, получавших препарат Мильгамма композитум, по сравнению с группой, принимавшей водорастворимые витамины группы В, и группой плацебо. По результатам электрофизиологического тестирования при приёме Мильгаммы композитум отмечено достоверное улучшение функции малоберцового и икроножного нервов, а также автономных нервов. Важным достоинством работы было сопоставление клинических и электрофизиологических данных с концентрацией тиамин в плазме крови и гемолизате. На фоне парентерального введения происходило более быстрое повышение концентрации тиамин в плазме и гемолизате, однако с 14-го дня лечения концентрация тиамин в плазме на фоне приёма Мильгаммы композитум достоверно превышала таковую в группе больных, получавших в/м водорастворимый тиамин ($p < 0,01$), и оставалась на этом уровне до конца лечения. В исследовании BENDIP (BENfotiamine in the treatment of DIabetic Polineuropathy) 20 больных СД с ДПН получали бенфотиамин в дозе 400 мг, и 20 больных получали плацебо в течение 3 недель. На фоне приёма бенфотиамин значительно уменьшались клинические проявления ДПН, в первую очередь боль, но не отмечено улучшения вибрационной чувствительности, что, вероятно, связано с недостаточно длительным приёмом препарата [20]. В 2008 г. опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы BEDIP (BENfotiamine in DIabetic Polineuropathy), в котором одна группа пациентов с ДПН получала 300 мг бенфотиамин в день (55 больных), другая – 600 мг бенфотиамин (57 больных) и третья группа получала плацебо (53 больных). Основная оценка эффективности препарата проводилась по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score – счёт симптомов невропатии). Эффект зависел от длительности лечения и наиболее значимое уменьшение симптомов ДПН на 6-й неделе, по сравнению с фоновым уровнем, наблюдалось в группе больных, получавших 600 мг бенфотиамин, причём между этой группой и группой плацебо выявлено достоверное различие ($p < 0,033$). В отношении вторичного показателя эффективности (шкала TSS) наилучший эффект получен в отношении «стреляющей» боли. Лечение хорошо переносилось пациентами во всех группах [40]. Интересно с точки зрения выбора суточной дозы бенфотиамин исследование, в котором большая группа больных СД 1 и 2 типов (1 154 пациента) получали различные дозы бенфотиамин. Эффективность дозы бенфотиамин 300 мг/сутки оказалась выше, чем при использовании дозы 150 мг/сутки. Практическое отсутствие у бенфотиамин побочных явлений позволяет применять его длительно с целью постоянного поддержания активности фермента транскетолазы.

Контролируемых клинических исследований, показывающих возможность применения бенфотиамин с профилактической целью для предупреждения развития поздних осложнений СД, не проводилось. Определённый ориентир даёт пилотное исследование 9 пациентов с СД 1 типа, не имевших никаких поздних осложнений сахарного диабета, которые в течение 28 дней получали одновременно бенфотиамин (300 мг 2 раза в день) и альфа-липо-

вую кислоту (600 мг 2 раза в день) [11]. На фоне лечения отмечено увеличение активности фермента транскетолазы в 2–3 раза, что привело к снижению содержания внутриклеточных AGEs и уменьшению гексозоаминового пути утилизации глюкозы. Интересно, что при уменьшении активности основных биохимических механизмов, определяющих развитие поздних осложнений, у больных не отмечено изменений показателей гипергликемии. Исследование показало, что у больного СД при использовании бенфотиамин в комбинации с альфа-липоевой кислотой наблюдаются такие же улучшения метаболизма, как в экспериментальных моделях СД на крысах при применении бенфотиамин.

Резюмируя имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные о патогенетическом действии и клинической эффективности препаратов витаминов группы В, можно сделать заключение о целесообразности назначения препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум при рассмотренных формах патологии нервной системы.

Литература

1. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Эффективность бенфотиамин в лечении алкогольной полиневропатии // Журн неврол и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2001; 4: 216–221.
2. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клиничко-нейрофизиологический анализ // Неврол журн. 2003; 10: 15–22.
3. Данилов А.Б. Витамины группы В в лечении острых болей в спине: миф или реальность? // Лечащий врач. 2007; 4: 1–8.
4. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100 // Журнал неврологии и психиатрии. 1998; 9: 30–32.
5. Строков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В., Володина А.В. Острая алкогольная полиневропатия // Неврологический журнал. 2004; 9: 1: 45–50.
6. 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.
7. Чернышева Т.Е. Витамины группы В в комплексной терапии диабетической невропатии // Росс мед вести. 2001; 4: 48–51.
8. Allen L.H. How common is vitamin B12 deficiency // Am J Clin Nutr. 2009; 89: 2: 6935–6965.
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005; 54: 1615–1625.
10. Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. 2006; 77: 2: 53–62.
11. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // Diabetologia. 2008; 51: 1930–1932.
12. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // Fortschr Med. 1992; 110: 29: 544–548.
13. Fairfield K.M., Fletcher R.H. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review // J Americ Medic Assoc. 2002; 287: 3116–3126.
14. Francis D.S., Souza A.L., Almeida K.R., et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur J Pharmacol. 2001; 421: 3: 157–164.
15. Granados-Soto V., Sánchez-Ramírez G., La-Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallodinic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // Proc West Pharmacol Soc. 2004; 47: 92–94.
16. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S. et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study // OJM. 2008; 101: 11: 881–887.
17. Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // Int J Clin Pharmacol Ther. 1998; 36: 216–221.
18. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. // Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nature Med. 2003; 9: 1–6.
19. Haupt E. Doppelblinde, placebokontrollierte untersuchung zur klinischen wirksamkeit und vertuglichkeit von benfotiamin ankermann dragees bei diabetischen polyneuropathien // Kongreubericht. 1995; 32: 2.
20. 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: 71–77.

21. *Hung K.L., Wang C.C., Huang C.Y. et al.* Cyanocobalamin, vitamin B₁₂, depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent Ca²⁺ influx in rat cerebrocortical nerve terminals // *Eur J Pharmacol.* 2009; 602: 2–3: 230–237.

22. *Jurna I., Carrison K.H., Kömen W. et al.* Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol // *Klin Wochenschr.* 1990; 68: 2: 129–135.

23. *Jurna I.* Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz.* 1998; 12: 2: 136–141.

24. *Kasdan M., Janes C.* Carpal tunnel syndrome and vitamin B₆ // *Plast Reconstr Surg.* 1987; 79: 456–458.

25. *Koike H., Ito S., Morozumi S. et al.* Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barre syndrome in berybery neuropathy: two case reports // *Nutrition.* 2008; 24: 7–8: 776–780.

26. *Ledermann H., Widey K.D.* Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie // *Therapiewoche.* 1989; 39: 1445–1449.

27. *Li S.F., Jacob J., Feng J. et al.* Vitamin deficiencies in acutely intoxicated patients in the ED // *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 7: 792–795.

28. *Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al.* Vitamin B in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000; 4: 3: 53–58.

29. *Mixcoatl-Zecuatl T., Quinonez-Bastidas G.N., Caram-Salas N.L. et al.* Synergistic antiallodinic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008; 30: 431–441.

30. *Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C. et al.* Vitamin B₆: a long known compound of surprising complexity // *Molecules.* 2009; 14: 1: 329–351.

31. *Moallem S.A., Hosseeinzaden H., Farahi S.* A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice // *Iran Biomed J.* 2008; 12: 3: 173–178.

32. *Nakamura S., Li H., Adijiang A. et al.* Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy // *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 8: 2165–2174.

33. *Nardin R.A., Amic A.N., Raynor E.M.* Vitamin B(12) and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy // *Muscle Nerve.* 2007; 36: 4: 532–535.

34. *Peters T.J., Kotowicz J., Nyka W. et al.* Treatment of alcoholic polyneu-

ropathy with vitamin B complex: a randomized controlled trial // *Alcohol and Alcoholism.* 2006; 41: 636–642.

35. *Sánchez-Ramírez G.M., Caram-Salas N.L., Rocha-González H.I. et al.* Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats // *Eur J Pharmacol.* 2006; 150: 1–2: 48–53.

36. *Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al.* Comparative bioavailability of two vitamin B₁ preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur J Clin Pharmacol.* 1997; 52: 773–788.

37. *Schmid U., Stopper H., Heidland A. et al.* Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro // *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24: 5: 371–377.

38. *Song X.S., Huang Z.J., Song X.J.* Thiamine suppressed thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology.* 2009; 110: 2: 387–400.

39. *Stracke H., Lindermann A., Federlin K.* A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996; 104: 311–316.

40. *Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al.* Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116: 1–6.

41. *Sun Y., Lai M.S., Lu C.J.* Effectiveness of vitamin B₁₂ on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan.* 2005; 14: 2: 48–54.

42. *Tafaei A., Siavash M., Majidi H. et al.* Vitamin B(12) may more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int J Food Sci Nutr.* 2009 Feb; 12: 1–6.

43. *Victor M., Adams R.D.* On the etiology of the alcoholic neurologic diseases. With special references to the role of nutrition // *Am J Clin Nutr.* 1961; 9: 379–383.

44. *Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J.* Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss // *Pain.* 2005; 114: 266–277.

45. *Woelk H., Lehl S., Bitsch R. et al.* Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I STUDY) // *Alcohol&Alcoholism.* 1998; 33: 631–638.

46. *Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E. et al.* Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject // *J Periph Nerv Sys.* 2005; 10: 375–38.