

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обоснованно применение витаминов группы В, прежде всего тиамина, пиридоксина и цианокобаламина, разнообразен. Он включает поражение центральной и периферической нервной системы дисметаболического, токсического, инфекционного генеза, неврологические проявления дегенеративных заболеваний позвоночника, болевые синдромы. Витамины группы В обладают нейропротективными и анальгетическими свойствами, сочетаются с препаратами из различных фармакологических классов, что позволяет добиться положительного терапевтического эффекта, используя более низкие дозы последних и уменьшая риск развития нежелательных побочных явлений.

Ключевые слова: полинейропатия, боль, нейропатическая боль, алкоголизм, демиелинизация, витамины группы В, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин.

G.N. BEL'SKAYA, MD, Prof., E.I. LUZANOVA, PhD in medicine, D.A. SERGIENKO, S.B. STEPANOVA, PhD in medicine, L.D. LAZAREVA, PhD in medicine

South Ural State Medical University, MoH RF, Chelyabinsk

B VITAMIN COMPLEX IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

The spectrum of the nervous system diseases in which administration of B vitamins is pathogenetically justified, especially thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin, is varied. The diseases include dysmetabolic, toxic, infectious lesions of the central and peripheral nervous system, neurological manifestation of degenerative spine diseases, and pain syndromes. B-group vitamins possess neuroprotective and analgesic properties, can be combined with other pharmacological classes of drugs, thus allowing to achieve a positive therapeutic effect with a lower dose of those and reducing the risk of adverse effects.

Keywords: polyneuropathy, pain, neuropathic pain, alcoholism, demyelination, B-group vitamins, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin.

Многие витамины являются кофакторами основных метаболических процессов, таких как гликолиз, цикл Кребса, работа дыхательных цепей, обмен аминокислот. Безусловно, все ткани организма нуждаются в витамин-зависимых биохимических реакциях. Особое значение они имеют для нормального функционирования нервной системы [1].

Тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин, кобаламин и фолиевая кислота – вещества, объединяемые в группу витаминов В [2]. В головном мозге метаболические реакции, в осуществлении которых необходимы витамины, связаны с синтезом нейротрансмиттеров. Так, тиамин, активная форма которого – тиамин пирофосфат (ТПФ), влияет на состояние ацетилхолиновых систем. Пиридоксин (пиридоксин фосфат) участвует в реакциях декарбоксилирования, что отражается на синтезе ГАМК из глутамата, серотонина из 5-гидрокситриптофана и, возможно, допамина из дигидроксифенилаланина. В норме концентрация пиридоксина (витамина В₆) в головном мозге примерно в 100 раз выше, чем в крови. С недостатком витамина В₆ связывают различные метаболические и морфологические нарушения, такие как уменьшение ветвления дендритов, снижение количества синапсов и миелинизированных аксонов. Эти процессы имеют клинические проявления в виде нарушения поведения, развития эпилептических приступов и формирования двигательных расстройств [1].

Витамин В₁ (тиамин) является незаменимым соединением для работы мозга. Его активная форма ТПФ – ключевой кофактор ферментов цикла Кребса и пентозного шунта транскетолазы – биохимических реакций, обеспечивающих нормальное функционирование нейрональных мембран, энергетических процессов в клетке. Дефицит тиамина может быть как приобретенным, так и генетически обусловленным вследствие уменьшения аффинности ферментных комплексов основных путей метаболизма к ТПФ. Среди генетических заболеваний тиамин-зависимыми являются синдром кленового сиропа и редкая форма раннего лактат-ацидоза. Оба состояния откликаются на терапию высокими дозами витамина В₁ [1].

В многочисленных экспериментальных и клинических работах показано, что использование витаминов группы В может способствовать регрессу чувствительных, вегетативных проявлений полиневропатии, уменьшению нейропатической боли за счет стимуляции антиноцицептивной системы спинного мозга

Цианокобаламин (витамин В₁₂), его активная форма метилкобаламин необходимы для полноценного функционирования фолатного цикла, синтеза метионина из гомоцистеина, деления клеток и кроветворения [1].

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обоснованно применение витаминов группы В, прежде всего В₁, В₆ и В₁₂, разнообразен. Это и поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) дисметаболического, токсического, инфекционного генеза, и неврологические проявления дегенеративных заболеваний позвоночника, различные болевые синдромы.

При хроническом дефиците В₁ наблюдается дистальная сенсорно-моторная полиневропатия, клинически сходная с поражением ПНС диабетического и алкогольного генеза, при недостатке пиридоксина поражаются чувствительные волокна, а низкое содержание В₁₂ в организме приводит к формированию пернициозной анемии, дегенерации спинного мозга с поражением задних канатиков и дистальной сенсорной полиневропатии

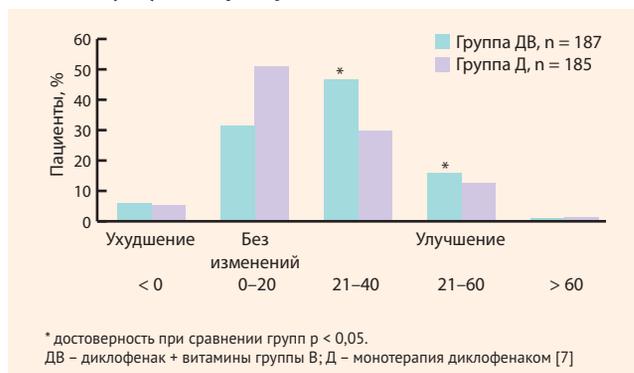
Кроме того, недостаточность витаминов группы В как таковая приводит к развитию полиневропатии. Так, при хроническом дефиците В₁ наблюдается дистальная сенсорно-моторная полиневропатия, клинически сходная с поражением ПНС диабетического и алкогольного генеза [3]. При недостатке пиридоксина преимущественно симметрично поражаются чувствительные волокна [3], а низкое содержание В₁₂ в организме приводит к формированию пернициозной анемии, дегенерации спинного мозга с поражением задних канатиков и дистальной сенсорной полиневропатии [3].

Препараты витаминов группы В широко и успешно используются в комплексной терапии осложнений сахарного диабета. Механизм действия тиамин при диабетической невропатии может быть связан с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии [4]. Достаточная концентрация тиамин исключительно важна для обеспечения энергетических процессов нервной ткани, восстановления нормального аксонального транспорта в нервных волокнах [4]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах показано [3, 5], что использование витаминов группы В может способствовать регрессу чувствительных, вегетативных проявлений полиневропатии, уменьшению нейропатической боли за счет стимуляции антиноцицептивной системы спинного мозга [4].

Комбинации витаминов группы В применяются и для лечения болевых синдромов. В настоящее время продолжается изучение их анальгетических свойств. Актуальность подобных работ продиктована стремлением сделать противоболевую терапию более безопасной для пациента. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), риски развития гастроинтестинальных и сосудистых (как кардиоваскулярных, так и церебральных тромбозов) осложнений остаются на высоком уровне. Диклофенак – это наиболее часто назначае-

мое НПВС в мире [7] в средней дневной дозировке от 75 до 150 мг. Являясь «золотым стандартом» в терапии ноцицептивной боли, диклофенак включается в дизайн большинства исследований, посвященных вопросам анальгезии. Механизм действия диклофенака, как любого НПВС, основан на блокировании синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы и вовлечении калиевых каналов. Противовоспалительный эффект обусловлен воздействием на липоксигеназу, уменьшением действия лейкотриенов и фосфолипазы А2 [7]. С другой стороны, именно эти механизмы лежат в основе развития наиболее опасных осложнений терапии НПВС. В связи с этим на основании экспериментальных данных продолжают поиски не только препаратов с лучшим профилем безопасности, но и возможных комбинаций, усиливающих лечебные свойства НПВС. Так, по данным двойного слепого рандомизированного клинического исследования, сочетание диклофенака в дозе 75 мг/сут и витаминов группы В (тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 5 мг) в парентеральной форме позволяет получить более выраженный анальгетический эффект при острой суставной и травматической боли [8, 9]. Другое крупное многоцентровое рандомизированное исследование (The DOLOR) показало, что комбинированное лечение (диклофенак 50 мг и витамины группы В: В₁ 50 мг; В₆ 50 мг, В₁₂ 1 мг) при люмбагии более эффективно по сравнению с монотерапией диклофенаком. В группе, принимавшей комбинированную терапию, быстрее уменьшалась интенсивность болевого синдрома, оцененная по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (рис. 1), и улучшалась функциональная активность (движение, ночной сон, ходьба, зависимость от окружающих) (рис. 2 и 3).

Рисунок 1. Выраженность болевого синдрома по ВАШ (мм) на 3 сут терапии



Исследователи наблюдали потенцирование витаминами группы В обезболивающего эффекта НПВС, сокращение сроков лечения и уменьшение риска нежелательных побочных реакций. Подобный результат может быть объяснен тем, что большинство пациентов, включенных в исследование, имели смешанный характер боли. Как известно, диклофенак оказывает действие преимущественно на ноцицептивную (воспалительную) боль, тогда

как витамины группы В подавляют процессы, лежащие в основе нейропатической боли [7, 10]. С учетом этих двух разных механизмов действия добавление витаминов группы В оправданно и при лечении хронической боли в нижней части спины [7].

Положительные результаты получены и при терапии нейропатической боли иной локализации. На модели тригеминальной боли продемонстрировано потенцирование обезболивающего эффекта карбамазепина при добавлении витаминов группы В [11]. Также было описано уменьшение частоты развития габапентин-обусловленных побочных реакций при сочетании данного антиконвульсанта с витаминами группы В у пациентов с нейропатической болью [11].

Кроме того, была замечена способность витаминов группы В усиливать антиоксидантную систему организма. Британское рандомизированное контролируемое исследование, охватившее 96 пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта, показало, что на фоне приема фолиевой кислоты, витаминов В₂, В₆ и В₁₂ в течение 14 сут после развития инфаркта мозга наблюдалось достоверное увеличение общей плазменной антиоксидантной мощности, снижение концентрации СРБ, малонового диальдегида и гомоцистеина [12]. Применение витаминов группы В для коррекции гипергомоцистеинемии с целью профилактики тромботических осложнений (сердечно-сосудистых и церебральных) среди пациентов с сосудистыми факторами риска и находящихся на гемодиализе рекомендуется многими исследователями [2].

Дефицит витаминов группы В играет ведущую роль в патогенезе поражения нервной системы при алкоголизме и приводит к развитию полинейропатии, энцефалопатии Гайе – Вернике, алкогольной деменции. Снижение концентрации тиамин в организме может быть вызвано несбалансированным, в основном углеводным питанием, повышенным потреблением витамина В₁ для утилизации алкоголя, нарушением всасывания тиамин и других витаминов группы В вследствие развития синдрома мальабсорбции [3]. Указанные расстройства приводят к разрушению миелина и дегенерации аксонов.

Витамины группы В сочетаются с препаратами разных фармакологических классов (антиконвульсантами, глюкокортикостероидами, НПВС), что позволяет добиться более быстрого и выраженного анальгетического действия, используя более низкие дозы последних и уменьшая риск развития нежелательных побочных эффектов

Одним из тяжелых проявлений хронической алкогольной интоксикации ЦНС является центральная дегенерация мозолистого тела (болезнь Маркиафавы – Биньями (БМБ)). Экстрапонтинный миелинолиз характеризуется демиелинизацией и некрозом мозолистого тела и белого вещества полушарий [13, 14]. Причиной развития данного состояния

Рисунок 2. Увеличение расстояния при выполнении теста «пальцы – пол» (Finger-to-Floor Distance – FFD, см) на 3 сут терапии

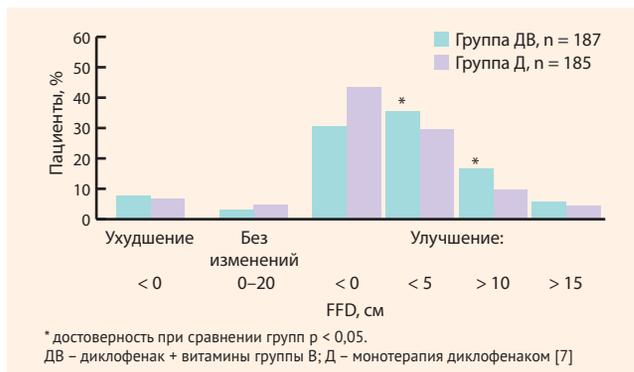
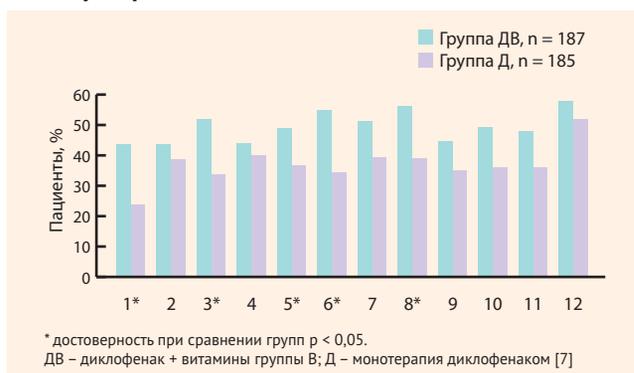


Рисунок 3. Динамика показателя функциональной активности пациента (Patient Functionality Questionnaire – PFQ, показатели качества жизнедеятельности) на 3 сут терапии



называют недостаток комплекса витаминов группы В [13]. Клиническая картина БМБ складывается из психических нарушений, изменения личности, галлюцинаций, снижения интеллекта вплоть до деменции, дизартрии, пирамидного синдрома, нарушения равновесия, эпилептических приступов, симптомов межполушарного разобщения, изменения сознания вплоть до комы и, в конечном счете, гибели больного. Описанные нарушения могут иметь острое, подострое и хроническое течение. Быстрое развитие очаговой неврологической симптоматики и нарушения сознания имеют, как правило, неблагоприятный прогноз. Хронические формы склонны к многолетнему прогрессированию и сопровождаются выраженными когнитивными нарушениями. При МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и FLAIR выявляется очаговое поражение мозолистого тела, которое может распространяться на рядом расположенное белое вещество полушарий, в отдельных случаях вовлекаются хиазма, зрительный тракт, передняя спайка, ограда, ножки мозжечка, серое вещество коры и субкортикальные U-волокна. При затяжном течении наблюдается выраженная атрофия мозолистого тела [13]. Подобные нарушения могут встречаться у людей пониженного питания с алиментарным дефицитом витаминов группы В. В литературе при-

водятся сведения о клиническом и нейровизуализационном улучшении на фоне лечения БМБ большими дозами тиамин и пиридоксин (750 мг/сут внутривенно) в комбинации с витамином В₁₂ внутримышечно [13–15].

Недостаток витамина В₁ усугубляет токсическое действие этанола на ПНС, способствуя развитию алкогольной полинейропатии, которая в России является одной из самых часто встречаемых форм генерализованного поражения периферических нервов и диагностируется у 10% лиц в возрасте от 40 до 70 лет, страдающих алкоголизмом [3]. Подобный вариант патологии ПНС в большинстве случаев развивается медленно, вовлекаются дистальные отделы нижних конечностей, затем их проксимальные отделы и дистальные отделы верхних конечностей, выявляется аксонопатия [16].

Назначение витаминов группы В в неврологической практике имеет законное обоснование: они включены в ряд федеральных стандартов оказания медицинской помощи при ряде заболеваний: остром рассеянном энцефаломиелите (G 36), поражении лицевого нерва (G 51.0), вирусном энцефалите и миелите (G 05.1), полиневропатии (G 61 G 63) и мононейропатии (G 56, G57), радикулопатии как следствия вертеброгенных причин. Назначение витаминов группы В особенно оправданно при смешанной боли, в т. ч. при остром корешковом синдроме вследствие дегенеративных изменений позвоночника.

Витамины группы В обладают нейропротективными свойствами и анальгетическим эффектом в отношении нейропатической боли, что было показано в многочисленных исследованиях [11]. Интерес клиницистов и ученых к этой группе препаратов не ослабевает по двум причинам: наличие низкого риска развития

Крупное многоцентровое рандомизированное исследование (The DOLOR) показало, что комбинированное лечение (диклофенак 50 мг и витамины группы В: В₁ 50 мг; В₆ 50 мг, В₁₂ 1 мг) при люмбагии более эффективно по сравнению с монотерапией диклофенаком

побочных реакций от использования витаминов группы В и их адьювантный эффект при комбинированном лечении боли. Витамины группы В сочетаются с препаратами разных фармакологических классов (антиконвульсантами, глюкокортикостероидами, НПВС), что позволяет добиться более быстрого и выраженного анальгетического действия, используя более низкие дозы последних и уменьшая риск развития нежелательных побочных эффектов [11]. Таким образом, витамины группы В по-прежнему широко применяются в клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Brady S, Siegel GR, Albers W, Price D. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, 7th ed. Academic Press, 2005, 1016 p.
- Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 54–63.
- Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 2: 84–87.
- Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium Medicum*, 2014, 16(4): 12–19.
- Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan*, 2005, 14(2): 48–54.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*, 2009 Nov, 25(11): 2589–2599. doi: 10.3111/13696990903246911.
- Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodríguez-Silverio J, Flores-Murrieta J, Carrasco-Portugal MC et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*, 2013 Jun, 63(6): 289–292. doi: 10.1055/s-0033-1334963.
- Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*, 2012; 2012: 104782. doi: 10.1155/2012/104782.
- Воробьева О.В. Рациональная мультимодальная терапия боли в спине. *Нервные болезни. Атмосфера*, 2013, 2: 18–22.
- Kopruszinski CM, Reis RC, Chichorro JG. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats. *Life Sci*, 2012 Dec 10, 91(23–24): 1187–1195. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.025.
- Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE JPEN J Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *Parenter Enteral Nutr*, 2006 Mar-Apr, 30(2): 108–114.
- Aggunlu L, Oner Y, Kocer B, Akpek S. The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of Marchiafava-Bignami disease: apropos of a case. *J Neuroimaging*, 2008 Apr, 18(2): 188–190. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00202.x.
- Kakkar C, Prakashini K, Polnaya A. Acute Marchiafava-Bignami disease: clinical and serial MRI correlation. *BMJ Case Rep*, 2014 May 21, 2014, pii: bcr2013203442, doi: 10.1136/bcr-2013-203442.
- Bano S, Mehra S, Yadav SN, Chaudhary V. Marchiafava-Bignami disease: Role of neuroimaging in the diagnosis and management of acute disease. *Neurol India*, 2009 Sep-Oct, 57(5): 649–652, doi: 10.4103/0028-3886.57811.
- Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 490 с.
- Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, Schwieger G, Asbach H, Biermann W et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. [Article in German]. *Z Rheumatol*, 1988 Sep-Oct, 47(5): 351–362.
- Jesse S, Ludolph AC. Thiamine, pyridoxine and cobalamine. From myths to pharmacology and clinical practice. [Article in German]. *Nervenarzt*, 2012 Apr, 83(4): 521–532, quiz 533–4, doi: 10.1007/s00115-011-3425-111