

А. Алексеев, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Комбинированные витамины группы В при диабетической полинейропатии

**Боли, парестезии, онемение, отечность, похолодание, тяжесть в ногах, снижение чувствительности – лишь некоторые из множества симптомов, развивающихся как проявление одного из частых осложнений сахарного диабета (СД) – диабетической полинейропатии (ДПНП). В последние годы интерес к ДПНП постоянно растет в связи со все большим распространением и в первую очередь полиморфностью и выраженностью клинических проявлений этого осложнения. По данным ряда авторов, частота ДПНП колеблется от 15 до 100%, нарастая по мере увеличения длительности и тяжести СД [1]. Имеются исследования, подтверждающие гетерогенную природу ДПНП-синдрома, однако дисметаболические нарушения, приводящие к повреждению нервной ткани (такие как дислипидемия, прием нейротоксических медикаментов, алкоголизм), являются лишь дополнением к поражению, которое вызывается нарушением углеводного обмена [2]. Симптомы ДПНП резко снижают качество жизни пациентов, приводят к инвалидизации, в том числе являются причиной 50-75% нетравматических ампутаций [3]. В многочисленных исследованиях показано, что при манифестации СД у 3,5-6,1% больных уже имеются определенные признаки ДПНП. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5-14,5% больных, через 10 лет – у 20-25%, через 15 лет – у 23-27%, через 25 лет – у 55-65%. При использовании для подтверждения диагноза, кроме данных осмотра с исследованием различных видов чувствительности, электрофизиологических методов (электронейромиографии, кожно-сенсорного тестирования) снижение чувствительности и изменение показателей проведения возбуждения по периферическим нервам увеличиваются до 70-90% [4].**

Развитию ДПНП способствуют метаболические факторы и иммунологические процессы, которые приводят к патофизиологическим изменениям. Определенный вклад в развитие данного осложнения вносит недостаточность витаминов группы В, выявляемая у пациентов.

Следует отметить, что при любом течении СД, особенно при длительной и тяжелой декомпенсации заболевания, развиваются нарушения в обмене водорастворимых витаминов группы В и соответствующих коферментов (тиаминпирофосфат, НАД, кофермент А и др.). Этим коферментам принадлежит ключевая роль в аэробном превращении глюкозы (в цикле Кребса) в различных органах и тканях. В периферической нервной системе недостаток коферментов приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и нарастанию дефицита энергии, при этом накапливаются пировиноградная и молочная кислоты, страдает целостность миелиновой оболочки периферических нервных окончаний [5].

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) необходим для нормального углеводного, аминокислотного и белкового обмена, в частности, в нервной ткани. Также тиамин является модулятором нейромускульной передачи. Он связывается с изолированными М-холинорецепторами, а нейротрансмиссия нарушается антагонистом тиаминпиритиамин [6]. В связи с этим такие симптомы, как периферические невриты, сенсорные нарушения с гипер- и гипестезией, депрессии, потеря памяти являются признаками дефицита тиамин, усугубляющегося на фоне СД. У пациентов с СД значительно снижено содержание витамина В<sub>1</sub> [7]. При сравнении уровня витамина В<sub>1</sub> у пациентов с СД (26 с СД 1 типа и 48 с СД 2 типа) и у здоровых добровольцев выявлено его снижение в плазме крови больных соответственно на 76 или 75%. Такое снижение объяснялось 24- или 16-кратным повышением почечного клиренса тиамин.

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) служит кофактором более чем 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани, в первую очередь регулирует метаболизм аминокислот, что обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточного количества нейротропного яда – аммиака. Многообразие эффектов пиридоксина позволяет широко применять его в клинической практике [8].

Витамин В<sub>12</sub> необходим для метаболизма жиров и углеводов, а также синтеза ДНК и белков. Неврологические расстройства, вызываемые недостаточностью витамина В<sub>12</sub>, разнообразны: различные миелопатии, энцефалопатии и полинейропатии.

Наиболее перспективными направлениями в лечении ДПНП следует считать применение средств, действие которых распространяется на клинические проявления и патогенетические механизмы прогрессирования заболевания. Подобным широким спектром действия обладают препараты, содержащие нейротропные витамины группы В.

В настоящее время имеются данные о том, что витамины группы В могут облегчить некоторые симптомы ДПНП. Так, у больных СД с болевой формой периферической нейропатии показано улучшение сенсорных симптомов после применения комбинации витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> [9]. Комбинированное применение витамина В<sub>1</sub> с витамином В<sub>6</sub> обосновано, поскольку изолированная недостаточность каждого из витаминов встречается редко, кроме того, оба витамина вовлечены в главные метаболические функции как коферменты и крайне важны для нейронов.

У больных СД с болевой формой периферической нейропатии показано улучшение сенсорных симптомов после применения комбинации бенфотиамин и цианокобаламина [10].

Положительный эффект также был отмечен при применении комбинации 3 витаминов группы В. Результаты 12-недельного двойного слепого рандомизированного исследования продемонстрировали значительное улучшение скорости проводимости нерва у больных СД, которые получали лечение комбинированным препаратом, содержащим производное витамина В<sub>1</sub> бенфотиамин, витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> [11]. Показания к применению комбинации фиксированных доз витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> вытекают из биохимической важности отдельных витаминов и клинических испытаний изолированного и комбинированного приема этих витаминов.

С учетом важности витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> для нервного функционирования и регенерации назначение их пациентам с СД обязательно. Помимо патогенетического механизма действия, витамины группы В можно применять как одно из средств в рамках симптоматической терапии – у тиамин и пиридоксин отмечается антиноцицептивное действие. Такие исследования в большинстве случаев проводились в сочетании с цианокобаламином. Возможными точками приложения действия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых варьирует в результате влияния различных сканевых гормонов и нейропептидов. В стволе головного мозга есть области, которые через нисходящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон в рамках диффузного ноцицептивного ингибирующего контроля.

Также необходимо отметить наличие данных о влиянии высоких доз витаминов группы В на регенерацию поврежденных нервов. При экспериментальном аллергическом неврите в первую очередь нарушается миелиновый обмен. В этом случае происходит активация фосфолипазы А, следствием чего являются чрезмерный гидролиз эфиров жирных кислот, а также влияние на жидкую субстанцию миелиновых оболочек. Одновременно происходит активация ацилтрансферазы. Примененные комбинации тиамин, пиридоксин и кобаламина при использовании данной экспериментальной модели сопровождается более поздним и ослабленным проявлением неврологической симптоматики, причем результаты указывают на то, что при этом стимулируется «восстановительный механизм» [12]. На модели экспериментального повреждения нервов у кроликов выявлено, что парентеральное введение высоких доз тиамин, пиридоксин гидрохлорида и цианокобаламина существенно увеличивает аксоплазматический транспорт структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки по сравнению с таковым в контрольной группе. Указанный эффект расценивался как проявление ускоряющего действия исследованных витаминов на регенерацию периферических нервов [13]. Возможно, тиамин посредством усиления энергообеспечения в форме аденозинтрифосфата поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки [14]. Существуют данные о том, что тиамин или его фосфаты, а также пиридоксин могут предотвращать образование AGE-продуктов. В экспериментальных работах получены данные, позволяющие предположить, что ингибирование образования AGE-продуктов – результат стимуляции тиамин, являющимся посредником окислительного расщепления глюкозы в пентозофосфатном и цитратном циклах [15].

Препарат Нейробион – первый из комбинированных препаратов витаминов группы В, в продаже с 1961 г., активно применяется в 67 странах мира. Выпускается в ампулах и таблетированной форме, что позволяет расширить область его назначения. Эффективность применения препарата оценивалась во многих исследованиях. Так, было показано, что курс терапии Нейробионом достоверно ( $p < 0,025$ ) повышает скорость проведения возбуждения по нервам [16], в сравнении с плацебо понижает интенсивность боли и повышает толерантность к физическим нагрузкам [17], снижает проявления нейропатии и усиливает регенерацию нервов на фоне курсового применения [18].

На отечественном рынке комплексные препараты витаминов группы В представлены несколькими препаратами, сопоставимыми по цене.

Важным преимуществом Нейробиона является то, что препарат содержит достаточные терапевтические дозы тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в составе обеих форм – и раствора, и таблеток. Форма Нейробиона для перорального приема содержит тиамин гидрохлорид (витамин В<sub>1</sub> – 100 мг), пиридоксин гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub> – 200 мг), цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub> – 240 мкг); форма для внутримышечного введения содержит тиамин гидрохлорид (витамин В<sub>1</sub> – 100 мг), пиридоксин гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub> – 100 мг), цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub> – 1000 мкг), что позволяет проводить ступенчатую терапию Нейробионом с переходом с инъекционного введения на таблетированный прием с одинаковым составом. Кроме того, Нейробион для внутримышечного введения не содержит лидокаин, благодаря чему препарат можно использовать (с осторожностью) у пациентов с кардиальной патологией [19].

Таким образом, применение комплексных витаминных препаратов в лечении и профилактике осложнений СД, в том числе ДПНП, является как патогенетическим, так и симптоматическим подходом к терапии. Препарат Нейробион, содержащий высокие дозы тиамин, пиридоксин, цианокобаламина, эффективность которого подтверждена рядом исследований с доказанными эффектами в виде уменьшения выраженности болевого синдрома и ускорения регенерации нервного волокна, может использоваться как препарат выбора в качестве моно- или комбинированной терапии ДПНП.

### Литература

1. Балаболкин М.И., Кремникова В.М. Диабетическая нейропатия // Журн. неврол. и психиатр. – 2000; 10: 58-64.
2. Young M., Boulton A., MacLeod A. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. – 1993; 36: 1-5.
3. Gorson K., Ropper A. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 2006; 77: 354-8.
4. Benbow S., Wallymahmed M., MacFarlane I. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life // QJ Med. – 1998; 91: 733-7.
5. Rashid G., Bencherit S. et al. Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF-alpha and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. – 2004; 66 (3): 1099-106.
6. Pomeroy F., Molinar M., La Selva M. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose // Acta Diabetol. – 2001; 38: 135-8.
7. Havivi E., Bar On H., Reshef A. et al. Vitamins and trace metals status in non insulin dependent diabetes mellitus. Internat // J. Vit. Nutr. Res. – 1991; 61: 328-33.
8. Nishikawa T., Edelstein D., Liang Du X. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemia damage // Nature. – 2000; 404: 787-90.
9. Woelk H. et al. Benfotiamine in the treatment of alcoholic polyneuropathy (BAP-I-Study). Alc. & Alcoholism. – 1998; 6 (33): 631-5.
10. Beuker F., Bitsch R., Stemper Th. et al. Vitaminspur 11. – 1996; 137-41.
11. Reiners K., Haupt S. Vitaminspur 11. – 1996; 74-84.
12. La Selva M., Beltramo E., Pagnozzi F. et al. Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions // Diabetologia. – 1996; 39: 1263-8.
13. IH I Tong. An. Acad. Med. – 1980; 9 (1).
14. Lahoda E., Werner W. Einhorn-Press Verlag, Reinbeck. – 1985; 57-64.
15. Stracke H., Gaus W. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008; 116 (10): 600-5.
16. Abbas Z., Swai A. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy // East Afr. Med. – 1997; 74 (12): 803-8.
17. Simeonov S., Pavlova M., Mitkov M. et al. Therapeutic efficacy of Milgamma in patients with painful diabetic neuropathy // Folia Med. (Plovdiv) – 1997; 39: 5-10.
18. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine – vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1996; 104: 311-6.
19. Thornalley P., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // Diabetologia. – 2007; 50: 2164-70.