

Клінічні рекомендації щодо застосування нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆, В₁₂) для лікування периферичної нейропатії: консенсус міждисциплінарної групи експертів

Периферичною нейропатією (ПН) називають симетричне ураження суміжних периферичних нервів (сенсорних, моторних та автономних) системним патологічним процесом. Клінічні прояви ПН зазвичай спочатку локалізовані в дистальних відділах кінцівок із поступовою проксимальною прогресією.

ПН може спричинятися різними захворюваннями, але більшість з них мають хронічний характер. Найпоширенішою причиною ПН є цукровий діабет; до 35% пацієнтів відчувають симптоми ПН на момент установлення діагнозу діабету 2 типу. До 5% випадків ПН вважаються тяжкими та незворотними, чинять значний вплив на економіку через втрату продуктивності, інвалідність, збільшення витрат на охорону здоров'я. Однак дослідження пацієнтів із діабетом і ПН виявило, що 13% із них ніколи не повідомляли про свої симптоми лікарям, а 39% жодного разу не отримували лікування. Початок ПН є прихованим; захворювання може проявлятися повільно чи взагалі не прогресувати на ранніх стадіях. Це створює значні проблеми для ранньої діагностики та своєчасного лікування. Раннє лікування ПН має важливе значення, щоб уникнути довгострокових наслідків, включаючи погіршення якості життя пацієнтів через хронічний біль, втрату чутливості та незворотне ушкодження нервів.

У наявних наразі міжнародних рекомендаціях здебільшого увагу зосереджено на лікуванні нейропатичного болю – одного із симптомів пізньої стадії ПН, коли вже відбулося значне ушкодження нервів. Відсутні настанови щодо лікування безболісних симптомів, як-от парестезія, поколювання та оніміння. Незважаючи на добре відомий синергічний ефект і широке клінічне застосування нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) для лікування ПН, бракує доказово обґрунтованих рекомендацій щодо критеріїв початку терапії, дозування та інших практичних аспектів.

В цьому огляді описано консенсусні рекомендації щодо використання нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) для лікування ПН, спрямовані на задоволення потреби в комплексному підході до лікування ПН. Комплексний підхід передбачає проактивну профілактику прогресування симптомів ПН, активне лікування навантажувальною дозою вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) тяжких проявів нейропатії, а також довготривалий контроль захворювання і запобігання рецидивам шляхом застосування підтримувальних доз. Ці рекомендації стосуються ведення пацієнтів із сенсорною ПН через метаболічні захворювання, вживання ліків / наркотичних засобів, дефіцит харчування й інші причини, включаючи критичне захворювання, защемлення нерва, невідомі причини.

Як розроблялися ці рекомендації?

Для розробки клінічних рекомендацій скликали міжнародну міждисциплінарну групу експертів (ендокринологи, неврологи, фармакологи). Огляд статей, опублікованих між 2002 і 2022 роками, проведено для оцінки поточної практики лікування ПН

і ролі нейротропних вітамінів групи В у лікуванні та профілактиці. Огляд літератури – основа для складання запитань з метою опитування і голосування експертів. Для досягнення консенсусу проводили ітеративне квазіанонімне голосування за дельфійською системою через програму SurveyMonkey®. Консенсус вважався досягнутим, коли 62,5% членів комісії вибрали той самий варіант або проголосували «погоджуюсь» за рекомендацію. Сильний і помірний консенсус визнано за згоди >75% і 51-75% відповідно. За результатами поетапного голосування складено рекомендації щодо використання нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) для лікування ПН (табл. 1).

Обґрунтування рекомендацій Периферична нейропатія як хронічне захворювання

Рекомендація 1: ПН часто є хронічним станом, який потребує тривалого лікування, за винятком деяких гострих випадків медикаментозної або запальної нейропатії.

Периферичну нейропатію можна розподілити на гостру та хронічну форми. Початок хронічної нейропатії часто є підступним, ураження нервів повільно прогресує протягом років. Затримка діагностики може спричинити затримку початку лікування, що зумовлює втрату можливості сповільнити подальше прогресування ПН або уникнути його, запобігти рецидивам симптомів. Таку можливість надають зокрема вітаміни групи В. Наприклад, у німецькому рандомізованому дослідженні продемонстровано, що пацієнти, які страждали на больову спінальний синдром, мали нижчу частоту рецидивів при лікуванні протягом 6 міс нейротропними вітамінами групи В (В₁, В₆ і В₁₂) порівняно із плацебо (Schwieger G., 1998).

Однак тривале лікування ПН може виявитися непотрібним для певних гострих випадків, як-от індукована ліками чи запальна нейропатія. Ризик нейропатії, спричиненої ліками, зазвичай залежить від дози та частіше виникає у пацієнтів із супутніми факторами ризику. Симптоми ПН, які спостерігаються в разі застосування таксанів, антимікобактеріальних препаратів, імуносупресивних засобів, азолів, часто є зворотними та повністю зникають після зменшення дози або припинення терапії.

Профілактика нейротропними вітамінами групи В (В₁, В₆ і В₁₂)

Рекомендація 2. Слід розглянути можливість профілактики нейротропними вітамінами групи В (В₁, В₆ і В₁₂) для таких пацієнтів із високим ризиком ПН: вік >50 років; із діагностованим цукровим діабетом; із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або туберкульозом; тих, хто приймає специфічні ліки, наприклад, ізоніазид або метформін; із ХХН на діалізі; на обмежувальній дієті.

Ідентифікація хворих із високим ризиком ПН дозволяє раніше розпізнати та втручатися на тому етапі, коли симптоми є легко вираженими, а ураження нервів не досягло незворотних змін. Периферичні нерви мають хорошу регенеративну здатність; регенерація можлива до ушкодження ≈50% волокон усередині нерва. Безсимптомна ПН може розвинути поступово, тобто нерви вже можуть бути ушкоджені без помітних симптомів, що підкреслює важливість раннього втручання. Нейротропні вітаміни групи В (В₁, В₆ і В₁₂) необхідні для регенерації нервів і відновлення функції сенсорних нервів, що є відправною точкою в підтримці функції нервів до появи та погіршення клінічних симптомів ПН.

Група експертів дійшла згоди, що існує потреба в профілактичному застосуванні нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) у пацієнтів із факторами ризику доти, доки цей ризик наявний. На основі актуальної практики лікування пацієнтів із сенсорною ПН через недостатнє споживання, порушення всмоктування або збільшення втрати нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) було розроблено алгоритм для оцінки стану хворого з метою виявлення осіб із високим ризиком ПН – алгоритм CONDITION (табл. 2).

Захворюваність на ПН зростає з віком і корелює зі зростанням поширеності хронічних захворювань, як-от діабет і ниркова недостатність. Вікові зміни в тканинах і органах можуть спричинити не лише порушення всмоктування та дефіцит вітамінів, а й здатні погіршити зміни в структурі й функції периферичних нервів.

ПН уражає 60-70% пацієнтів із діабетом, а прийом метформіну є додатковим фактором ризику розвитку діабетичної ПН. Хворі віком ≥50 років, які отримували метформін протягом щонайменше 18 міс, мали в 2-3 рази більшу ймовірність розвитку ПН. Тривале застосування та вищі дози метформіну в пацієнтів із діабетом спричинені дефіцитом вітаміну В₁₂, підвищенням рівня гомоцистеїну і метилмалонової кислоти (ММА),

Таблиця 1. Консенсусні рекомендації щодо використання нейротропних вітамінів групи В (В₁, В₆ і В₁₂) для лікування периферичної нейропатії

№	Рекомендації	Рівень консенсусу
1	ПН – це зазвичай хронічний стан, який потребує довготривалого лікування, за винятком деяких гострих форм нейропатії, наприклад, медикаментозно індукованої або запальної	Повний (100% згода)
2	Профілактику нейротропними вітамінами (В ₁ , В ₆ , В ₁₂) слід розглянути для таких категорій пацієнтів із високим ризиком: <ul style="list-style-type: none"> • вік >50 років; • з діагнозом діабету; • з діагнозом ВІЛ або туберкульозу; • тих, хто приймає ізоніазид або метформін; • із хронічною хворобою нирок (ХХН) на діалізі; • на обмежувальних дієтах 	Повний (100% згода)
3	Терапію нейротропними вітамінами (В ₁ , В ₆ , В ₁₂) слід розпочинати з огляду на етіологію ураження та фактори ризику з боку хворого (тобто якщо пацієнт схильний до ПН, оскільки має, наприклад, діабет, ХХН, похилий вік)	Повний (100% згода)
4	Терапія нейротропними вітамінами (В ₁ , В ₆ , В ₁₂) може бути призначена пацієнтам із сенсорною ПН, спричиною метаболічними розладами, прийомом медикаментів, дефіцитом харчування та іншими причинами	Повний (100% згода)
5	Нейротропні вітаміни (В ₁ , В ₆ , В ₁₂) в ін'єкційній формі слід призначати пацієнтам із ПН, у яких спостерігається специфічний дефіцит вітамінів В, розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також хворим із гострими та тяжкими станами	Повний (100% згода)
6	Пацієнтам із сенсорною ПН, спричиною метаболічними розладами, прийомом медикаментів, дефіцитом харчування, можна розпочинати терапію з навантажувальної (високої) дози нейротропних вітамінів (В ₁ , В ₆ , В ₁₂), а потім переходити на підтримувальну (нижчу) дозу за мірою полегшення симптомів нейропатії	Повний (100% згода)
7	Головними критеріями зміни дозування нейротропних вітамінів (В ₁ , В ₆ , В ₁₂) від навантажувальної до підтримувальної дози є полегшення симптомів і довгостроковий профіль безпеки	Повний (100% згода)

Примітки: ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ПН – полінейропатія.

Таблиця 2. Алгоритм CONDITION для виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку полінейропатії

Check for (Перевірте)	Organ dysfunction (Дисфункція органів)	Nutritional deficiency (Дефіцит харчування)	Drug-Induced neuropathy (Медикаментозно індукована нейропатія)	Toxins (Токсини)	Infections (Інфекції)	Other Neuropathy (Інші нейропатії)
C	O	N	DI	T	I	ON
Групи пацієнтів, які мають найбільший ризик розвитку ПН:	Цукровий діабет	Похилий вік	Прийом метформіну	Хронічний алкоголізм	ВІЛ	Полінейропатія при критичному захворюванні
	Ураження нирок	Розлади ШКТ	Прийом ізоніазиду		Туберкульоз	Нейропатія через защемлення нервів
	Гіпотиреоз	Вегетаріанство	Хіміотерапія		Лепра	Ідіопатична нейропатія
	Ураження печінки	Голодування				

пов'язаних зі збільшенням тяжкості діабетичної ПН. Індекс використання метформіну (MUI) можна застосувати як інструмент оцінки ризику дефіциту вітаміну B_{12} і розвитку ПН у пацієнтів із діабетом 2 типу. Наприклад, MUI >5 свідчить про високий ризик дефіциту вітаміну B_{12} .

Пацієнти з туберкульозом і ВІЛ-інфекцією також схильні до розвитку ПН. У пацієнтів із туберкульозом розвиток ПН може бути спричинений самим захворюванням, супутніми захворюваннями, пов'язаними з туберкульозом, або протитуберкульозним препаратом ізоніазидом. Ізоніазид виснажує запаси вітаміну B_6 , що може зумовити розвиток ПН.

ХХН зі швидкістю клубочкової фільтрації <12 мл/хв пов'язана із клінічно значущою ПН. Дослідження показали, що 70-100% пацієнтів на кінцевій стадії захворювання нирок мають невропатичні симптоми, хоча ПН може розвинути і на ранніх стадіях ХХН (Aggarwal H.K., et al., 2013).

Люди, які дотримуються обмежувальної дієти, зокрема, вегетаріанці, мають високий ризик дефіциту вітаміну B_{12} . Наприклад, 29-40% населення Індії є суворими вегетаріанцями, що спричиняє підвищену поширеність дефіциту B_{12} і підвищений ризик нервових захворювань (Srinivasan A., et al., 2018).

Дозування вітамінів групи В

Нейротропні вітаміни групи В (B_1 , B_6 і B_{12}) є добре відомим і широко використовуваним лікуванням ПН у клінічній практиці, хоча й з обмеженими опублікованими науковими доказами. Вітаміни B_1 , B_6 і B_{12} забезпечують симптоматичне полегшення та діють синергічно для покращення нервової функції та сприяння регенерації нервів.

Дозозалежний ефект вітамінів групи В робить можливою схему лікування, що розпочинається з навантажувальної дози з подальшим переходом на постійну підтримувальну. Навантажувальна доза – це висока доза, необхідна для досягнення мінімальної ефективної концентрації та швидкої терапевтичної відповіді. Підтримувальна доза потрібна для підтримки мінімальної ефективної концентрації у довгостроковій перспективі.

Дослідження з визначення дози продемонструвало дозозалежне підвищення всмоктування вітаміну B_{12} у літніх людей віком ≥ 70 років із легким дефіцитом вітаміну B_{12} , що визначається як рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові 100-300 пмоль/л. Було виявлено, що рівень вітаміну B_{12} підвищується ефективніше за щоденного прийому пероральної дози 1000 мкг вітаміну B_{12} порівняно з дозою 200 мкг, збільшуючись на 167% протягом 16 тиж (Eussen S., et al., 2005).

Інше випробування показало, що пацієнти із симптоматичною діабетичною ПН відчували більше полегшення симптомів у разі лікування високими дозами (25 мг вітаміну B_1 і 50 мг вітаміну B_6) порівняно з нижчими дозами (1 мг B_1 і 1 мг B_6) (Abbas Z.G., Swai A.B., 1997). У групі лікування вищими дозами було більше хворих (48,9%), у яких спостерігалось зменшення тяжкості симптомів ПН порівняно з пацієнтами, котрі отримували лікування низькими дозами (11,4%).

Навантажувальна (висока) доза вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} зумовлює кращі результати лікування порівняно з початком терапії з підтримувальної (нижчої) дози. В одному з досліджень пацієнти віком 55-56 років із діабетичною ПН

отримували щоденні внутрішньом'язові ін'єкції вітамінів групи В (100 мг B_1 , 100 мг B_6 і 1000 мг B_{12}) протягом 1-го тижня із подальшими ін'єкціями 2 р/тиж упродовж 3 тиж. Такий ступеневий режим терапії спричинив значне збільшення швидкості нервової провідності в задньому великоомілковому нерві (5,0 м/с) і латеральному підколінному нерві (8,5 м/с), що відповідало середньому й верхньому нормальному показникам діапазону нормальної функції нерва, отже, це свідчить про регенерацію нервів (Tong H.I., 1980).

Рекомендація 5. Ін'єкції нейротропних вітамінів групи В (B_1 , B_6 і B_{12}) слід призначати хворим із синдромом ПН зі специфічним дефіцитом вітамінів групи В, розладами ШКТ і пацієнтам із гострим або тяжким станом.

Група експертів дійшла згоди, що ін'єкційні вітаміни групи В (B_1 , B_6 і B_{12}) корисні для забезпечення швидкого відновлення рівня вітамінів, особливо в пацієнтів із серйозним дефіцитом або тяжкими симптомами ПН. Хворим із дефіцитом вітаміну B_{12} із неврологічним дефіцитом Британське товариство гематології рекомендує внутрішньом'язові ін'єкції 1000 мкг гідроксикобаламіну через день протягом 3 тиж або доти, доки не спостерігатиметься подальшого покращення, тоді як пероральні таблетки – для пацієнтів із безсимптомним, легким захворюванням без проблем із усмоктуванням. Водночас кокранівський огляд показав, що висока пероральна доза вітаміну B_{12} була такою самою ефективною, як і ін'єкції для досягнення гематологічної та неврологічної відповіді в пацієнтів із дефіцитом вітаміну B_{12} (Vidal-Alaball J. et al., Cochrane Database Syst Rev 2005; 20 (3): CD004655.).

Оскільки ПН асоціюється зі зниженим умістом вітаміну B_{12} у плазмі крові, підвищеними концентраціями MMA та гомоцистеїну, відповідні лабораторні аналізи можуть бути корисними для контролю ефективності лікування і підбору доз. У регіонах, де тестування рівня вітамінів В рутинно не проводиться (наприклад, через невідшкодування витрат), комісія рекомендує орієнтуватися на полегшення симптомів і довгостроковий профіль безпеки як ключові критерії для коригування дози нейротропних вітамінів В (B_1 , B_6 і B_{12}) від навантажувальної до підтримувальної дози.

Доведено, що високі дози нейротропних вітамінів групи В (B_1 , B_6 і B_{12}) є корисними для лікування ПН, якщо дотримуватися рекомендацій щодо дозування, а також проводити моніторинг рівня вітамінів у сироватці, особливо в пацієнтів із діабетичною нефропатією з огляду на водорозчинність цих вітамінів, які переважно виводяться нирками.

Повідомлене про побічні ефекти вітаміну B_1 не надходило, хоча парентеральне введення було пов'язано із флебітом, рідко – з реакціями гіперчутливості. Комітет із нейропатичного болю застеріг від використання вітаміну B_6 у високих дозах (>250 мг/день), які можуть спричинити нейропатію. Незважаючи на те що неврологічні побічні ефекти вітаміну B_6 є рідкісними та можуть зникати після припинення лікування, слід уникати добової дози >500 мг/добу та/або тривалого лікування (>6 міс). Різні дослідження та звіти про клінічні випадки свідчать про зв'язок між ПН і дозою чи тривалістю прийому вітаміну B_6 , але зазвичай він добре переноситься за дози 50 мг/день протягом 6 міс (Calderon-Ospina C.A. et al., 2020).

Було показано, що вітамін B_6 окремо в дозі 250 мг/день протягом декількох тижнів зменшує ПН, пов'язану з лікуванням ізоніазидом, тоді як схема дозування 30 мг/день упродовж 1 міс продемонструвала покращення ПН, пов'язану з дефіцитом вітаміну B_6 у пацієнтів з уремією (Head K.A., 2006). Не було повідомлень щодо побічних ефектів або передозування при пероральному застосуванні високих доз вітаміну B_{12} (500-1000 мкг) протягом 7 років (Calderon-Ospina C.A. et al., 2020). Кореляція між вітаміном B_6 та/або B_{12} і ризиком перелому стегна і раку легень не була остаточно підтверджена. І навпаки, було показано, що 1000 мкг вітаміну B_{12} – опти-

мальна доза для відновлення рівня цього вітаміну (Rajan S. et al., 2002).

Іншим орієнтиром для зменшення дози від навантажувальної до підтримувальної може бути початок терапевтичної відповіді. Проспективне неінтервенційне дослідження з використанням комбінації фіксованих високих доз вітамінів групи В (100 мг B_1 , 100 мг B_6 і 5000 мкг B_{12}) показало початок дії між 8-м і 14-м днями (Hakim M. et al., 2018). Швидкий початок ефекту також є важливим фактором для забезпечення прихильності пацієнтів до лікування. Прихильність до лікування має вирішальне значення в лікуванні ПН, оскільки його припинення зумовлює рецидив симптомів.

Джерело: Pinzon R.T., Schellack N., Matawaran B.J. et al. Clinical Recommendations for the use of Neurotropic B vitamins (B1, B6, and B12) for the Management of Peripheral Neuropathy: Consensus from a Multidisciplinary Expert Panel. J Assoc Physicians India 2023; 71 (7): 93-98.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні високодозові препарати вітамінів групи В для ступеневої терапії полінейропатій представлено, зокрема, компанією «Вьорваг Фарма» (Німеччина). Таблетки Мільгама® містять по 100 мг бенфотіаміну (вітамін B_1) і по 100 мг піридоксину гідрохлориду (вітамін B_6). Мільгама® – розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулі: в 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг і ціанокобаламіну 500 мкг.

Інструкції з дозування препаратів Мільгама® відповідають сучасним рекомендаціям з урахуванням ступеневої терапії. У випадках тяжкого та гострого болю для досягнення швидкого підвищення рівня препарату в крові застосовують препарат Мільгама® для ін'єкцій: спочатку по 1 ін'єкції (2 мл) 1 р/день, а після завершення гострої стадії – по 1 ін'єкції 2-3 р/тиж. Продовжити терапію амбулаторно можна пероральним препаратом, який відпускається без рецепта. Рекомендована доза Мільгама® в таблетках становить 1 таблетку/добу. В індивідуальних випадках дозу підвищують і застосовують по 1 таблетці 3 р/добу. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально в кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тиж) ухвалюється рішення щодо коригування та зниження доз препарату.

Підготував Ігор Петренко

3

milgamma®

МІЛЬГАМА® ІЗ БЕНФОТІАМІНОМ ДОЗВОЛЯЄ ВІДНОВИТИ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ B_1 У 5 РАЗІВ ЕФЕКТИВНІШЕ ЗА ТІАМІНУ МОНОНІТРАТ



Пероральний прийом з еквівалентною кількістю тіаміну: 100 мг бенфотіаміну проти 70,2 мг тіаміну мононітрату



- x5 вища біодоступність (AUC_{0-10h})
- x7 вища концентрація в плазмі крові
- Можна безпечно комбінувати з лікарськими засобами для лікування цукрового діабету
- Сприяє відновленню нервової тканини



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В, у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг, Лікарська форма. Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітаміну В₁, В₆, Протипозовання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прямий вітамін В, протипозований при алергічних реакціях. Прямий вітамін В, протипозований при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. Побічні ефекти. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; анафілаксія; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У важких випадках – шоківий стан. Категорія відпуску. Без рецепта. Рл. МОЗ України № UA/8049/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

wörwag
PHARMA