

Нейротропні вітаміни В і периферична нейропатія: сучасні докази

Периферична нейропатія (ПН) є досить поширеним станом за багатьох патологій, що значно погіршує якість життя пацієнтів і чинить навантаження на систему охорони здоров'я. Ця стаття має на меті надати рекомендації щодо вчасної діагностики ПН і запропонувати оптимальні підходи до лікування, зокрема використання нейротропних вітамінів групи В.

ПН – поліетіологічна патологія з ураженням усього або окремих частин нейронів периферичної нервової системи (аксону, мієлінової оболонки, тіла тощо). ПН поділяють: за етіологією – на генетичну, метаболічну, аутоімунну (Hammi et al., 2022); за кількістю залучених нейронів – на моно-, мульти- або полінейропатію; за типом ушкодження – на аксональну, демієлінізувальну, змішану; за видом порушення функцій – на сенсорну, вегетативну та рухову (Callaghan et al., 2015).

Показник поширеності ПН варіює залежно від етіології, особливостей країни та методології дослідження й може сягати до 30,9% (Hanewinkel et al., 2016). На ПН частіше хворіють жінки, частота збільшується з віком. Найпоширеніша причина ПН – цукровий діабет (ЦД) 2 типу, наступними є зловживання алкоголем і дефіцит вітамінів групи В (В₁, В₆, В₉, В₁₂) та Е (Hammi et al., 2022).

Стосовно ПН, яка виникає на тлі дефіциту вітамінів групи В, низка досліджень указують на значне її поширення. Наприклад, серед хворих на атрофічний гастрит (n=75) було виявлено, що у 28% пацієнтів спостерігався дефіцит вітаміну В₁₂ (Martínez Marín et al., 2010). У нещодавньому дослідженні було встановлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу також спостерігався дефіцит вітаміну В₁₂, що може бути пов'язано із застосуванням метформіну (De Espronceda Ezquerro et al., 2018). Хворі, які зловживають алкоголем, мають високий ризик розвитку ПН, із поширеністю близько 46% (Julian et al., 2019), що пов'язано з дефіцитом тіаміну, окислювальним стресом, запаленням і метаболічними порушеннями (Chopra et al., 2012).

Діагностика ПН

Діагноз ПН встановлюється на підставі анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних і клінічних нейрофізіологічних тестів (Castelli et al., 2020). Пацієнти з ПН зазвичай звертаються з неспецифічними симптомами (зміни чутливості, слабкість у кінцівках, м'язові судоми, парестезії, гіпестезії, біль), а також із вегетативними розладами (ортостатична гіпотензія, запор, уповільнене випорожнення шлунка, розлади контролю сфінктера, еректильна дисфункція та ін.) (Hammi et al., 2022). Перелічені клінічні симптоми потрібно диференціювати з мієлопатією, радикулопатією, міопатією тощо. Лабораторні дослідження включають: загальний аналіз крові, метаболічну й тиреоїдну панель, визначення рівнів кальцію, магнію, вітамінів В, фолатів, 25-гідроксивітаміну D, електрофорез білків (Ziegler, 2022). У разі ПН унаслідок дефіциту вітамінів групи В потрібно визначити концентрацію в крові вітамінів В₁, В₆, В₁₂, метаболітів метилмалонової кислоти та гомоцистеїну (Rutkove, 2023). Нормальні сироваткові рівні вітамінів, а також їхню фізіологічну роль в організмі відображено в таблиці.

Нейропатія, пов'язана з дефіцитом вітамінів (дефіцитна нейропатія)

Як було зазначено вище, однією з причин ПН є дефіцит нейротропних вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ (Calderon-Ospina et al., 2022). Вони чинять нейропротекторний і нейрорегенеративний ефекти, тому їх доцільно призначати для профілактики та лікування ПН, навіть якщо немає чітких доказів їх дефіциту (Rahman et al., 2019).

Нейропатія, спричинена дефіцитом тіаміну (вітаміну В₁)

Дефіцит вітаміну В₁ може спостерігатися у хворих після бариатричної хірургії, при недоїданні, алкоголізмі, тривалому застосуванні діуретиків, парентеральному харчуванні, різкому переході на сувору веганську дієту (DynaMed, 2023). Також може бути результатом гострих станів, як-от блювота чи діарея. Клінічні прояви включають синдром Верніке – Корсакова. Тіамінова ПН, також відома як хвороба бері-бері, маніфестує раптово сенсорними та моторними симптомами. Пацієнт скаржиться на втому, дратівливість, м'язові судоми, прогресивну втрату чутливості в кінцівках, пекучий біль, парестезії та слабкість у стопах, згодом може з'явитися слабкість обличчя та язика внаслідок залучення зворотного гортаного нерва (Finnerup et al., 2005).

Таблиця. Фізіологічна роль нейротропних вітамінів групи В для нервової системи (Calderon-Ospina C.A. et al., 2023)

Вітамін	Норма в сироватці крові	Рекомендована добова доза для дорослих	У яких біохімічних процесах бере участь	Роль у нервовій системі	Клінічні наслідки
Тіамін (В ₁)	2,5-7,5 мкг/дл	1,2 мг/добу. Джерела: цільнозернові продукти, збагачені продукти, макарони, рис, м'ясо, риба, насіння та горіхи, бобові (чорні й соєві боби)	Гліколіз; пентозофосфатний шлях; цикл Кребса; кофермент пірватдегідрогенази, транскеталази, α-кетоглутаратдегідрогенази	Живлення нервових клітин; синтез нуклеїнових кислот, нейромедіаторів, мієліну	Прогресивна моторна нейропатія, параліч черепних нервів, авітаміноз бері-бері, симетрична сенсорна полінейропатія, алкогольна нейропатія
Піридоксин (В ₆)	5-50 мкг/л	1,3 мг/добу. Джерела: м'ясо птиці, риба, субпродукти, картопля й інші крохмалисті овочі, а також нецитрусові фрукти	Метаболізм одноуглецевих ділянок і гомоцистеїну; синтез дофаміну та серотоніну; кофермент серингідроксиметилтрансферази, цистатіонін-β-синтази/ліази, декарбоксилази ароматичної L-амінокислоти	Метаболізм амінокислот, нейромедіаторів і ДНК/РНК	Нейропатія за рахунок медикаментозної взаємодії, що спричиняє зниження рівня В ₆ або його біодоступності; нейропатія на тлі надлишку вітаміну В ₆
Кобаламін (В ₁₂)	200-900 пг/мл	2,4 мкг/добу. Джерела: риба, м'ясо (яловичина, птиця), яйця, молоко, молюски, печінка, деякі крупи, дріжджі харчові	Метаболізм гомоцистеїну; шлях метилмалонілового коферменту А; кофермент метіонінсинтази, метилмалонілкоензим-А-мутази	Метаболізм жирних кислот, амінокислот, мієліну, ДНК/РНК, нейромедіаторів	МікрОВОЛОКОННА нейропатія; діабетична нейропатія, пов'язана зі вживанням метформіну; симетрична сенсомоторна нейропатія з аксональною дегенерацією

Нейропатія, спричинена дефіцитом або надлишком піридоксину (вітаміну В₆)

Дефіцит вітаміну В₆ є нетиповим і зазвичай виникає в пацієнтів, які приймають ізоніазид, може бути наслідком хронічного недоїдання, алкоголізму, ожиріння, вагітності, прееклампсії, еклампсії, мальабсорбції, бариатричної хірургії або супроводжувати синдром подразненого кишечника, целиакію (Ghavanini et al., 2014). Піридоксина дефіцитна ПН зазвичай проявляється як дистальна сенсорна нейропатія (Hadtstein et al., 2021). Передозування піридоксину також може спричинити ПН, яка проявляється сенсорними, вегетативними або моторними симптомами. Для розвитку токсичної піридоксинової ПН дози вітаміну В₆ мають перевищувати 500 мг/день протягом понад 6 міс. Інші дані демонструють, що при застосуванні мегадоз вище 2000 мг/добу прояви ПН можуть виникати вже менш ніж за 2 міс (Vrolijk et al., 2017). Верхні межі споживання вітаміну В₆ встановлено на рівні 25-100 мг/добу (EFSA, 2018), проте відомо про окремі випадки розвитку нейропатії на низьких дозах в осіб із певною генетичною чутливістю.

Нейропатія, спричинена дефіцитом кобаламіну (вітаміну В₁₂)

При нестачі вітаміну В₁₂ відбувається підгостра демієлінізація задніх і бічних стовпів спинного мозку (Kumar, 2014), що проявляється спектром симптомів: гостре ураження верхніх і нижніх кінцівок, зміни пропріоцепції, вібращія, підвищення м'язового тону, патологічні рефлeksi, як-от ознака Гофмана в пальцях стоп і підшовових розгиначах (Hammond et al., 2013). У тяжких випадках можуть розвиватися атаксія, психоз і тяжка депресія (Hunt et al., 2014). При ЦД 2 типу важливо враховувати ймовірність дефіциту кобаламіну на тлі прийому метформіну, оскільки є свідчення про те, що в 30% пацієнтів розвивається дефіцит В₁₂ (Bell, 2022), адже метформін пригнічує всмоктування вітаміну В₁₂ (Vauman et al., 2000). Дефіцит кобаламіну виникає при веганстві, атрофічному гастриті, хворобі Крона, целиакії, застосуванні інгібіторів протонної помпи, метформіну, після бариатричної хірургії та ін. (Stein et al., 2021; Pavlov et al., 2019).

Застосування вітамінів групи В за дефіцитної ПН

У разі тіамінової дефіцитної ПН рекомендовано початкову дозу вітаміну В₁ 100 мг внутрішньом'язово (в/м) чи внутрішньовенно (в/в), потім 100 мг/добу до покращення симптомів (Hammond et al., 2013). За наявності супутнього

синдрому Верніке – Корсакова лікування рекомендовано починати з 200 мг тіаміну в/в 3 р/добу (Galvin et al., 2010), в окремих випадках – 500 мг в/в 3 р/добу (Wiley et al., 2022; Thomson et al., 2002), надалі продовжити прийом перорально в дозі 50-150 мг/добу (Hammond et al., 2013). У разі авітамінозу бері-бері потрібно починати з 20-30 мг/добу до покращення стану (Stroh et al., 2014). Важливо зазначити, що відновлення буде поступовим і може займати до 6 міс, деякі симптоми можуть зберігатися тривалий час.

Корекцію дефіциту вітаміну В₆ рекомендовано починати з дози 50-150 мг/добу перорально (Kumar, 2007). Подібна схема використовується для пацієнтів із дефіцитом вітаміну В₆ на тлі застосування ізоніазиду, циклосерину, пеніциламіну, леводопи, на діалізі (Staff et al., 2014). У низці випадків повідомляється про ефективність піридоксину при застосуванні його в низьких дозах – 6 мг (Ghavanini et al., 2014). Важливо підкреслити, що надлишок піридоксину також може спричинити ПН, тому корекцію його дефіциту потрібно проводити обережно. При передозуванні вітаміну В₆ його прийом слід негайно припинити (Gwathmey et al., 2014).

При дефіциті вітаміну В₁₂ застосовується схема в/м або підшкірного введення ціанокобаламіну в дозі 1000-2000 мкг/добу протягом 7 днів, по тому в тій самій дозі через день іще 2-3 тиж, далі місячна підтримувальна доза – 1000 мкг. Інший спосіб застосування: 1000 мкг в/м 5-7 днів із наступним в/м уведенням у дозі 1000 мкг щомісяця до покращення стану, що зазвичай досягається через 6 міс лікування (Hammond et al., 2013). Пероральний прийом ціанокобаламіну в дозі 5 мг протягом 3 міс продемонстрував таку саму ефективність, як і парентеральне введення (Andres et al., 2009). У пацієнтів із групи ризику (тяжкий перебіг, люди похилого віку, госпіталізовані або хворі на діабет) можна застосовувати вищі дози ціанокобаламіну (10-25 мг 1-2 р/тиж 3 тиж) або бустерну дозу (Hammond et al., 2013).

Доведено ефективність вітамінів групи В при лікуванні нейропатичного болю, спричиненого ПН різної етіології, навіть коли дефіцит не був продемонстрований. Ці висновки мають біологічну правдоподібність, зважаючи на їхній вплив на метаболізм нейромедіаторів у нервових клітинах як антиоксидантних факторів, участь у збереженні мієлінової оболонки та регенерації пошкоджених нервових волокон (Baltrusch, 2021).

У пацієнтів із дефіцитною ПН було задокументовано, що введення вітамінів групи В, як у комбінації, так і окремо, ефективно покращує прояви хвороби (біль і парестезії) (Hakim et al., 2018) і деякі вегетативні симптоми

(Paez-Hurtado et al., 2023). При постгерпетичній невралгії застосування вітаміну B_{12} демонструє зменшення частоти прийому анальгетиків і поліпшення якості життя пацієнтів (Wang et al., 2018). Окрім того, метилкобаламін (форма вітаміну B_{12}) показав симптоматичну ефективність (зниження артеріального тиску й інтенсивності болю) в пацієнтів із невралгією трійчастого та язикоглоткового нервів (Zhang et al., 2013). Комбіноване застосування тіаміну, піридоксину й ціанокобаламіну має додаткову безпечну дію при змішаному болю, зокрема в попереку, та проблемах опорно-рухового апарату з ноцицептивним, нейропатичним і ноципластичним компонентами, як-от фіброміалгія (Calderon-Ospina et al., 2020).

У нещодавньому метааналізі було доведено, що дефіцит вітаміну B_{12} із задокументованим низьким плазмовим рівнем і підвищені рівні гомоцистеїну та метилмалонової кислоти пов'язані з розвитком ПН незалежно від її етіології (Stein et al., 2021). За даними тих самих авторів, існує припущення, що ізольоване використання вітаміну B_{12} не покращить симптоми, а добавки вітаміну B_6 пов'язані з покращенням симптомів ПН. Тому цілком імовірно, що користь вітамінів групи В пояснюється синергетичними та комплементарними механізмами поєднання вітамінів у пацієнтів із ПН.

Комбіноване застосування вітамінів групи В за ПН

Принцип фармакологічного синергізму стверджує, що комплексна дія двох і більше лікарських засобів буде вищою, ніж сума ефектів кожного окремого інгредієнта. Тому цілком зрозуміло, що комбіноване використання нейротропних вітамінів як допоміжної терапії деяких неврологічних та інших станів, які мають множинні терапевтичні мішені, показало свою ефективність (Nakim et al., 2018). Терапевтичному ефекту від застосування вітамінів групи В на периферичну нервову систему сприяють особливості кожного вітаміну як основного й доповнювального механізмів дії.

Наприклад, в експериментальному дослідженні при ПН комбіноване введення вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} продемонструвало позитивні результати – зменшення алодинії та гіпералгезії, а також покращення швидкості руху (Jolivald et al., 2009). На доклінічних експериментальних моделях ПН спостерігалася нейропротекторна ефективність у разі комбінації вітамінів групи В разом з α -тіоктовою кислотою (Rotaru et al., 2020), а також за поєднаного застосування вітамінів B_1 і B_6 як доповнення до застосування габапентиніду у пацієнтів із болісною діабетичною нейропатією (ДН) середнього й тяжкого ступенів (Mimenza et al., 2016; Calderon-Ospina et al., 2022).

У проспективному обсерваційному клінічному дослідженні NENOIN (неінтервенційне дослідження з фіксованою комбінацією вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} перорально; Nakim et al., 2018) виявлено, що лікування при поєднанні з нейротропними вітамінами в пацієнтів із ПН асоціювалося зі значним покращенням загальної оцінки симптомів (ЗОС) через 14 днів від початку терапії. Крім того, покращення симптомів прогресивно зростало й набуло максимальних значень до 12-го тижня. Лікування вітамінами групи В також було пов'язане зі статистично значущим прогресивним зниженням інтенсивності окремих компонентів ЗОС, як-от ріжучий, пекучий біль, парестезії й оніміння. Така картина спостерігалася й щодо зниження інтенсивності невропатичного болю, оціненого за допомогою візуальної аналогової шкали наприкінці 12-го тижня. Крім того, значно покращилися показники якості між першим і останнім візитом дослідження. Найбільше середнє зниження ЗОС спостерігалася в підгрупі хворих на діабет (66%), потім у підгрупі із синдромом зап'ястного каналу (64,7%) і нейропатії різної етіології (64,3%). Ті самі автори підтвердили, що це лікування також має переваги при лікуванні ПН у різних етіологічних підгрупах (Nakim et al., 2019).

На додаток до використання вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} у нещодавньому дослідженні було показано терапевтичну ефективність від додавання інших вітамінів, як-от ніацин (вітамін B_3) і бенфотіамін (похідне вітаміну B_1), а також деяких кофакторів, як-от міоїнозитол, у лікуванні больової ДН (Karaganis et al., 2021; Gasperi et al., 2019). Інші комбінації метилкобаламіну з α -ліпоевою кислотою за ДН є ефективними (Han et al., 2018), а нещодавно суміш супероксиддисмутаз (антиоксидант), α -ліпоевої кислоти, вітаміну B_{12} і карнітину при прийомі всередину впродовж щонайменше 12 міс також показала свою ефективність у разі ПН (Didangelos et al., 2020).

Деякі автори пропонують профілактично-превентивне застосування цих вітамінів у хворих на діабет, літніх людей, пацієнтів зі шлунково-кишковими захворюваннями, вегетаріанців і веганів (Roy et al., 2016; Rizzo et al., 2016). У хворих на ЦД, які приймають метформін, особливо важливо контролювати рівень вітаміну B_{12} , зважаючи на подвійний ризик розвитку ПН (Ankar et al., 2022).

Безпека й токсичність

До переваг нейротропних вітамінів групи В належить відмінний профіль безпеки порівняно з іншими класами нейромодуляторів через низьку частоту побічних ефектів і токсичність (Calderon-Ospina et al., 2022). Вони також мають низький ризик лікарської взаємодії, тому особливо корисні при тривалому фармакологічному лікуванні.

Висновки

Нейротропні вітаміни групи В життєво важливі для функціонування периферичної нервової системи. При комбінованому пероральному або парентеральному застосуванні (B_1 , B_6 і B_{12}) мають синергетичний ефект, полегшують метаболічні процеси, що гарантує функціональну та структурну цілісність периферичної нервової системи. Застосування вітамінів групи В є дієвим і безпечним підходом для лікування ПН різної етіології, зокрема ефективним у терапії дефіцитної нейропатії. Найвні доклінічні та клінічні дані свідчать про ефективність як окремих представників вітамінів групи В, так і їх комбінацій між собою, а також з іншими нейромодуляторами при ПН. Нейротропні вітаміни групи В є доступними, недорогими ліками, які можуть використовуватись як допоміжні засоби в лікуванні нейропатії. Загалом наявні докази заохочують до використання цих вітамінів у пацієнтів із ПН.

Підготувала Людмила Суржко



ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні комплексний препарат вітамінів групи В, який застосовують для профілактики та лікування ПН, представлено компанією «Вьорваг Фарма» (Німеччина). Мільгама® – комбінований лікарський засіб, що містить вітаміни B_1 , B_6 і B_{12} . Він стимулює регенерацію нервової тканини, покращує проведення нервового імпульсу та кровопостачання, чинить анальгетичну дію. До складу таблетованого препарату Мільгама® входить 100 мг бенфотіаміну (вітамін B_1) і 100 мг піридоксину гідрохлориду (вітамін B_6). Мільгама®, розчин для ін'єкцій (ампули 2 мл), містить в 1 мл тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг і ціанокобаламін 500 мкг. Інструкції з дозування препаратів Мільгама® відповідають сучасним рекомендаціям щодо лікування ПН. У разі тяжкого та гострого болю для досягнення швидкого підвищення рівня вітамінів у крові застосовують препарат Мільгама® для ін'єкцій. Після завершення парентерального введення продовжити лікування можливо таблетованим препаратом, який відпускається без рецепта. Рекомендована доза перорального препарату Мільгама® – 1 таблетка 1 р/добу. В окремих випадках дозу можна підвищити до 1 таблетки 3 р/добу. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально в кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тиж) ухвалюється рішення щодо подальшої корекції дози препарату.

milgamma®

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



Пероральний прийом з еквімолярною 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 B_6 та/або вітаміном B_{12} . Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів B_1 , B_6 . **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В, протипоказаний при алергічних реакціях. Прийом вітаміну B_6 протипоказаний 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 край рідких випадках — шоківий стан. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.п. МОЗ України № UA/8049/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

wörwag
PHARMA