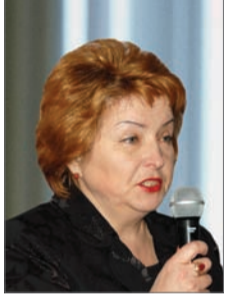


Витаминотерапия в неврологии: традиции и тенденции

По материалам XII Международной конференции
«Актуальные направления в неврологии: настоящее и будущее» (25-28 апреля 2010 г., Судак, АР Крым)

В рамках сателлитного симпозиума компании «Мегаком» авторитетные отечественные специалисты напомнили практикующим неврологам сферу применения нейротропных витаминов, прокомментировали современную тенденцию к широкому использованию пероральных препаратов витаминов группы В и обосновали их преимущества перед традиционными инъекционными лекарственными формами.

Заведующая кафедрой неврологии Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Наталья Владимировна Литвиненко рассмотрела аспекты патогенеза, диагностики и лечения аксональных и демиелинизирующих полинейропатий.



— Полинейропатия — множественное поражение периферических нервов, вызванное эндогенными или экзогенными факторами, которое проявляется периферическими параличами, сенсорными,

трофическими и вегетативными расстройствами. Этиологические факторы полинейропатий разнообразны: интоксикации (алкоголь, промышленные и бытовые яды), вирусные и бактериальные инфекции, коллагенозы, авитаминозы, злокачественные новообразования, заболевания внутренних органов и эндокринных желез (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз), введение сывороток и вакцин, лекарственные поражения нервов. Нейропатии, вызванные различными причинами, как правило, имеют индивидуальные особенности патогенеза и клиники. В то же время существуют общие характеристики, на которых основана классификация полинейропатий. Клиническое течение и прогноз нейропатии прежде всего зависят от типа вовлеченных в процесс нервных волокон (миелинизированные, демиелинизированные) и морфологического варианта их повреждения. Выделяют следующие морфологические варианты поражения периферических нервов:

— валлеровское перерождение — реакция на поперечное пересечение аксона, когда дистальнее места повреждения дегенерируют миелиновая оболочка и аксон. Регенерация начинается сразу после повреждения, но происходит медленно;

— аксональная дегенерация (аксонопатия) — ответная реакция на нарушение метаболизма во всем нейроне, когда нарушается выработка энергии в митохондриях и замедляется аксональный транспорт. Аксон регенерирует еще медленнее, чем в случае валлеровского перерождения;

— сегментарная демиелинизация (миелинопатия) — первичное поражение шванновских клеток с сохранением аксона. Сопровождается блокадой проводимости, но в процессе ремиелинизации проводимость может достаточно быстро восстановиться (в течение нескольких недель);

— нейронопатия — первичные патологические изменения в нейронах передних рогов спинного мозга (моторные нейронопатии) или спинальных ганглиев (сенсорные нейронопатии). Восстановление часто длительное и неполное.

Следует отметить, что при полинейропатиях чаще всего поражаются наиболее дифференцированные, фило- и онтогенетически молодые нервные волокна дистальных отделов конечностей.

Это обусловлено тем, что дистальные отделы нервов недостаточно обеспечены элементами гемато-неврального барьера (эндоневрий), то есть наиболее уязвимы для различных токсических факторов, циркулирующих в крови.

В зависимости от преобладания тех или иных неврологических нарушений выделяют формы нейропатий, например, мотосенсо-вегетативная, сенсомоторная, вегетосенсомоторная. По клиническому течению различают острые полинейропатии (максимальное развитие моторных и сенсорных расстройств наступает в период до 40 дней), подострые (40-60 дней) и хронические (более 60 дней).

Форма нейропатии легко определяется при неврологическом обследовании, но для выявления ее истинных причин часто требуется провести целый комплекс диагностических мероприятий: от общеклинических анализов до иммунологических исследований и электромиографии (ЭНМГ). Специфических электромиографических признаков для дифференциации форм нейропатии не существует, но этот метод позволяет определить тип поражения нервов (аксональный или демиелинизирующий), что также имеет прогностическое значение и определяет тактику терапии.

Лечение полинейропатии включает несколько направлений:

— этиотропная терапия — направлена на лечение основного заболевания, вызвавшего поражение нервов;

— патогенетическая терапия — направлена на механизмы развития нейропатии;

— симптоматическая терапия — в основном это купирование болевого синдрома;

— восстановительная терапия — назначение препаратов, способствующих ремиелинизации (альфа-липоевая кислота, витамины группы В) и облегчающих проведение нервного импульса (антихолинэстеразные).

Более детально остановлюсь на аспектах витаминотерапии полинейропатий. Учитывая прямое нейротропное действие витаминов В₁ (тиамин) и В₆ (пиридоксин), оправдано их назначение пациентам с полинейропатией. Эти вещества обладают множественными и различными метаболическими эффектами, но их объединяет высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани. Тиамин необходим для поддержания углеводного, аминокислотного и белкового гомеостаза нервных клеток, а также служит модулятором нейромускульной передачи, связываясь с изолированными М-холинорецепторами. Пиридоксин служит кофактором более 100 ферментов, влияющих на структуру и функцию нервной ткани, регулирует метаболизм аминокислот и препятствует накоплению нейротропного яда — аммиака. Одним из проявлений дефицита пиридоксина является нарушение синтеза сфингомиелина с развитием демиелинизации нервных волокон. Следует упомянуть и витамин В₁₂ (цианокобаламин) — комплексное соединение, со-держательное координационно связанный

ион кобальта. Цианокобаламин участвует в ферментативных реакциях углеводного, липидного и белкового обмена, способствует регенерации тканей, нормализует кроветворную функцию печени, поддерживает коагуляционный гомеостаз крови, снижает содержание в крови холестерина и гомоцистеина, участвует в обмене миелина.

Различают следующие виды витаминотерапии:

— заместительную — применение витаминных препаратов в дозах, не превышающих суточную потребность организма (для лечения гипо- и авитаминозов);

— адаптационную — дозы витаминов превышают суточную потребность в 2-3 раза (для стимуляции адаптационных реакций организма в условиях стресса);

— фармакодинамическую — терапия витаминами в дозах, которые в десятки раз превышают суточную потребность (для лечения заболеваний, не связанных с гиповитаминозом, в частности полинейропатий).

Для длительной витаминотерапии при нейропатиях целесообразно использовать комбинированные таблетированные препараты. Оптимальной лекарственной формой витаминов группы В для перорального приема является препарат Нейровитан, одна таблетка которого содержит 25 мг октотиамина (соединение витамина В₁ и липоевой кислоты), 2,5 мг витамина В₂ (рибофлавина), 40 мг В₆ (пиридоксина) и 250 мкг В₁₂ (цианокобаламина). Благодаря особой технологии производства таблеток (витамины распределяются в микрогранулы по группам: В₁+В₂, В₆+В₁₂) исключаются нежелательные взаимодействия витаминов друг с другом.

Среди неврологов распространено консервативное мнение о преимуществах инъекционной курсовой витаминотерапии. Для сравнения клинической эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В мы провели специальное исследование. В нем участвовали 39 больных в возрасте 24-59 лет (24 мужчин и 13 женщин) с подострой воспалительной демиелинизирующей сенсомоторной полинейропатией давностью от 3 до 6 нед.

20 пациентов принимали препарат Нейровитан по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 20 дней. 19 больных получали инъекции комплексного витаминного препарата, содержащего в 2 мл раствора 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина (по схеме 2 мл внутримышечно через день курсом 6-10 инъекций).

Схема лечения нейропатии включала сосудистые, антихолинэстеразные и метаболические препараты. Результаты терапии оценивали по клинической динамике и методом ЭНМГ. Они оказались сравнимыми: у пациентов обеих групп проходила слабость в пораженных конечностях, восстанавливалась чувствительность, купировался болевой синдром. По данным ЭНМГ отмечали улучшение характеристик проведения нервного импульса по пораженным нервным волокнам.

Таким образом, было установлено отсутствие достоверных различий в эффективности инъекционной и таблетированной (Нейровитан) форм витаминов группы В в лечении воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Очевидно, что при сравнимой эффективности преимущества остаются на стороне таблетированного препарата, который обеспечивает удобство приема, повышая приверженность больных к лечению.

Заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии Луганского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Васильевна Мироненко представила алгоритмы диагностики и лечения миастенических кризов и продолжила тему витаминотерапии в неврологической практике.



— Миастения — заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных мышц —

к сожалению, остается terra incognita для большинства неврологов. Диагноз, как правило, ставится с большим опозданием, при развитии жизнеугрожающих осложнений заболевания. Миастения может осложняться тремя типами кризов: миастеническим (30% случаев), холинэргическим (3%) и смешанным (50%). Миастенические кризы развиваются при недостаточном назначении антихолинэстеразных препаратов, составляющих основу компенсирующей терапии миастении, холинэргические кризы, наоборот, — вследствие их передозировки. Факторы, провоцирующие кризы, хорошо известны. Это оперативные вмешательства, нарушение режима приема антихолинэстеразных препаратов, прием любых лекарственных средств, которые влияют на синаптическую передачу. В патогенезе кризов ведущим звеном является развитие нервно-мышечного блока с выраженным прогрессирующим патологической мышечной слабости и нарушением функции дыхательных мышц, но в зависимости от формы и степени тяжести криза различаются клиника и особенности диагностики.

Бульбарная форма миастенического криза проявляется нарушением дыхания с западением языка и клапанной асфиксией. Повышается риск аспирации пищи вследствие слабости надгортанника. Спинальная форма характеризуется слабостью межреберных мышц и диафрагмы, кардиальная — острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Обычно симптомы этих трех форм сосуществуют у одного больного в той или иной комбинации. Миастенический криз средней тяжести манифестирует выраженными бульбарными нарушениями, резкой слабостью скелетной мускулатуры, сопровождается вегетативными симптомами (гиперсаливация, гипергидроз), сердечно-сосудистыми расстройствами (тахикардия, артериальная гипертензия), угнетением

Продолжение на стр. 46.

Вітаміноterapia в неврології: традиції і тенденції

Продолжение. Начало на стр. 45.

сознания. При тяжелом кризе дыхательная недостаточность приводит к гипоксической энцефалопатии. Наблюдается гиперемия лица, которая вскоре сменяется цианозом. Нарастают тревога, возбуждение. Отмечаются патологические стопные рефлексы, пирамидная симптоматика, симметрично повышаются сухожильные рефлексы. Симптомы сохраняются длительное время после купирования криза.

Патогенез холинергического криза начинается с избыточного поступления ацетилхолина к рецепторам постсинаптической мембраны вследствие передозировки антихолинэстеразных препаратов. Наступает гиперполяризация постсинаптической мембраны и выраженная блокада ацетилхолинэстеразы. Клиника холинергического криза включает нарастание слабости и утомляемости, а также комплекс побочных холинергических эффектов. При этом больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов.

Чаще всего на практике встречается смешанный тип криза, который сочетает в себе признаки миастенического и холинергического. Соответственно, выделяют миастеническую и холинергическую фазы смешанного криза. В первом случае наблюдается усугубление бульбарных нарушений и генерализация двигательных расстройств при сохранении адекватной реакции на антихолинэстеразные препараты. Во втором — антихолинэстеразный контроль утрачивается и нарастают симптомы, характерные для холинергического криза. Смешанные кризы чаще развиваются у больных с преимущественно крино-бульбарной формой миастении, у которых сужен терапевтический диапазон доз антихолинэстеразных препаратов. Особенность течения смешанного криза состоит в том, что при значительном нарушении работы дыхательной мускулатуры наблюдается незначительное снижение мышечной силы в конечностях.

В диагностике миастении и миастенических кризов широко применяются прозерина и холодовая пробы. При типичном течении миастении после введения подкожно 1,5-3 мл 0,05% раствора прозерина через 20-40 мин наблюдается увеличение мышечной силы, а через некоторое время (2-2,5 ч) симптомы миастении появляются вновь. Оценка динамики мышечной силы, функции внешнего дыхания, временных рамок действия прозерина при проведении пробы позволяет уточнить обратимость блокады нейромышечной передачи и спрогнозировать степень возможной компенсации заболевания. Офтальмическая форма миастении малочувствительна к антихолинэстеразным средствам, ее помогает дифференцировать холодовая проба. Суть ее сводится к тому, что охлаждение улучшает нейромышечную передачу, поэтому наложение льда на веки частично или полностью устраняет птоз. Чувствительность холодовой пробы достигает 80% при офтальмической форме заболевания.

Лечение миастении должно быть разделено на купирование острых состояний (кризов) и поддерживающую терапию при прогредиентном течении заболевания. Купирование кризов должно проводиться в отделении интенсивной терапии. При неотложной помощи парентерально вводятся антихолинэстеразный препарат (прозерин, ипидакрин), калия хлорид, проводится пульс-терапия высокими

дозами преднизолона (1000-2000 мг). В каждом конкретном случае вопрос о применении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) решается на основании данных клинической картины (степень нарушения ритма и глубины дыхания, наличие цианоза, возбуждения, нарушений сознания, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, отсутствие реакции на введение антихолинэстеразных препаратов), а также показателей газового состава крови. В период проведения ИВЛ полностью исключается введение антихолинэстеразных препаратов. При развитии миастенических и холинергических кризов эффективно применение обменного плазмафереза или гемосорбции. В патогенезе миастении ключевую роль играет аутоиммунная агрессия, направленная на холинорецепторы постсинаптической мембраны. Этим объясняются хорошие результаты лечения человеческим иммуноглобулином.

Условием купирования холинергического криза является отмена антихолинэстеразных препаратов и внутривенное введение атропина для устранения холинергических симптомов.

Лечение миастении в межкризовых периоды заключается в компенсации нарушений нейромышечной передачи антихолинэстеразными средствами (как правило, перорально), препаратами калия, соблюдении калиевой диеты, назначении иммуносупрессантов (азатиоприн), поддерживающих доз глюкокортикостероидов. Патогенетически обосновано применение антиоксидантов и препаратов метаболической терапии — альфа-липоевой кислоты, нейротропных витаминов.

В последние годы большую популярность у неврологов завоевал Нейровитан — сбалансированный комплексный препарат витаминов группы В. Как известно, функционирование нервной системы во многом зависит от поступления в организм витаминов В₁, В₂, В₆ и В₁₂. Стоит только вспомнить неврологические последствия их дефицита. Так, витамин В₁ не только является кофактором обменных реакций, но и участвует в синаптической передаче нервных импульсов, влияя на высвобождение ацетилхолина из нейронов и обладая антихолинэстеразной активностью. Дефицит тиамина проявляется в первую очередь нарушениями нервно-мышечной передачи (медиатором которой является ацетилхолин), астенией, вегетативными расстройствами. Витамин В₂ (рибофлавин) принимает участие в окислении высших жирных кислот и синтезе коферментных форм витамина В₁, обладает свойствами антиоксиданта и мембраностабилизатора. Среди последствий недостаточного поступления в организм рибофлавина следует выделить ипохондрию и депрессию. Дефицит витамина В₆, который, помимо метаболической роли, имеет важное значение для синтеза гистамина, серотонина и компонентов миелиновой оболочки нервов, проявляется нейротрофическими нарушениями, нервно-мышечной дистрофией, периферической демиелинизирующей полинейропатией. Витамин В₁₂ — регулятор процессов синтеза белка, роста и развития клеток. При его дефиците наблюдаются раздражительность, парестезии в конечностях, усиливаются дегенеративные процессы в нервной системе.

Витамины В₁, В₂, В₆ и В₁₂ входят в состав Нейровитана в терапевтических концентрациях и в оптимальной для усвоения химической форме. Так, витамин В₁ представлен в форме октотиамин. Октотиамин является жирорастворимым провитамином, обладающим

свойствами тиамин и липоевой кислоты. От водорастворимых солей тиамин октотиамин отличается высокой биодоступностью. Следует также отметить роль рибофлавина в составе препарата Нейровитан. На фоне монотерапии витамином В₁ усугубляется дефицит витамина В₆, который не устраняется его дополнительным введением в организм (В₁ и В₆ конкурентно участвуют в обменных реакциях). Выведению пиридоксина под действием избыточного количества тиамин способствует назначение рибофлавина. Рибофлавин также необходим для перехода витамина В₆ в его активную форму — пиридоксальфосфат.

Накоплен положительный опыт применения Нейровитана в разных областях неврологии и нейропсихиатрии, что отражено в публикациях авторитетных отечественных специалистов. Терапевтические эффекты препарата Нейровитан включают редукцию астенического компонента депрессии, что ускоряет восстановление эмоционального состояния больных и подтверждается динамикой оценок по психометрическим шкалам (Н.О. Марута, 2009). Анализ результатов лечения пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами не выявил преимуществ парентерального введения витаминов группы В в сравнении с пероральным приемом Нейровитана (С.М. Винничук, 2007). На клинической базе нашей кафедры мы изучали эффективность Нейровитана у пациентов с астеническим синдромом. Препарат зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного оптимизатора мозгового метаболизма. В настоящее время мы применяем Нейровитан в комплексном лечении различных неврологических заболеваний, в том числе миастении.

Доцент кафедры неврологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Игорь Степанович Луцкий представил результаты сравнительного исследования инъекционных и таблетированных препаратов витаминов группы В у пациентов с разными формами полинейропатии.



— Традиционно в неврологии используются водорастворимые инъекционные препараты витаминов группы В, однако парентеральный способ их введения требует длительного пребывания пациента в стационаре или частых визитов для получения терапии. Кроме того, болезненные инъекции снижают приверженность к лечению. В связи с общемировой тенденцией к сокращению сроков стационарного лечения и борьбой за повышение приверженности пациентов лечению клиницисты все чаще отдают предпочтение комплексным таблетированным препаратам. При анализе зарубежных публикаций, посвященных различным способам применения витаминов, оказывается, что наиболее изученным является пероральное введение витамина В₁₂ (поскольку существует доступный иммуноферментный метод контроля концентрации этого витамина в крови). Наиболее интересными выглядят результаты исследований, в которых таблетированный цианокобаламин назначался больным с нарушениями всасывания в желудочно-кишечном тракте.

S. Adachi и соавт. (2000) обследовали 31 пациента с В₁₂-дефицитной анемией, развившейся после гастрэктомии на протяжении 1-4 лет. Для лечения анемии

13 больным витамин В₁₂ вводили внутримышечно, а 18 — назначали таблетированный препарат. Уже через несколько дней концентрация цианокобаламина в сыворотке крови больных приблизилась к физиологической независимо от способа применения препарата.

G. Kaltenbach и соавт. (2003) наблюдали 20 пациентов старше 80 лет с гиповитаминозом В₁₂ вследствие мальабсорбции. На фоне перорального приема витамина В₁₂ в дозе 1000 мг/сут через 8 дней у 17 пациентов плазменная концентрация цианокобаламина достигла нормальных показателей. Таким образом, роль желудочного фактора Кастла в обеспечении организма цианокобаламином не следует переоценивать. Высокие дозы таблетированного препарата В₁₂ способны обеспечивать терапевтическую концентрацию витамина в крови без применения инъекционных форм.

Эти и подобные им публикации послужили предпосылкой к проведению нами сравнительного исследования инъекционных и таблетированных препаратов витаминов группы В в лечении полинейропатий.

В исследование включили 69 больных с дистальной полинейропатией нижних конечностей: 54 пациента с подострой демиелинизирующей (39 мужчин и 15 женщин в возрасте 21-50 лет) и 15 больных с токсической полинейропатией вследствие отравления фосфорорганическими соединениями (9 женщин и 5 мужчин в возрасте 31-57 лет).

Из 54 участников с демиелинизирующей полинейропатией у 45 была диагностирована сенсомоторная форма с легким дистальным парапарезом и расстройствами чувствительности по типу «носка» и «чулок», у 9 — моторная форма с легким дистальным парапарезом.

У 15 пациентов с токсической полинейропатией имели место сенсомоторные нарушения: легкий дистальный парапарез и расстройства чувствительности по типу «носка».

Пациентов распределили в две сравнимые по исходным характеристикам группы. В первую вошли 27 больных с подострой демиелинизирующей полинейропатией и 8 — с токсической полинейропатией (всего 35 пациентов), во вторую — 27 больных с подострой демиелинизирующей полинейропатией и 7 — с токсической полинейропатией (всего 34).

В первой группе применяли инъекционный препарат, содержащий в 2 мл раствора 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1000 мкг цианокобаламина, по схеме 2 мл внутримышечно через день курсом 6-10 инъекций. Больные второй группы получали таблетированный препарат Нейровитан (в Украине препарат представляет компания «Мегаком»).

Помимо неврологического обследования, у всех больных исходно и через 4 нед проводилась стимуляционная ЭНМГ на 4-канальном электромиографе. Стимуляцию проводили по двум нервам нижних конечностей — n. peroneus и n. tibialis. Оценивали скорость распространения нервного импульса по нерву, амплитуду М-ответа, индивидуальную латентность в ответ на стимул. В результате темпы восстановления неврологических функций и динамика показателей ЭНМГ в двух группах достоверно не различались, что свидетельствует в пользу равноценной эффективности инъекционной и таблетированной форм препаратов витаминов группы В и позволяет рекомендовать комплексный таблетированный препарат Нейровитан для широкого применения в лечении полинейропатий.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

