

Витамины группы В в неврологической практике

Витамины группы В, прежде всего В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианокобаламин), относятся к нейротропным и многие годы применяются в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы (ЦНС). Дефицит этих витаминов в организме может стать причиной развития нейропатий, поэтому ранняя диагностика и коррекция недостатка витаминов указанной группы необходимы для предотвращения необратимых неврологических нарушений.

Коррекция дефицита витаминов группы В при постхирургических полинейропатиях

Бариатрические операции широко используются в решении проблемы ожирения с целью улучшения качества жизни и профилактики наступления преждевременной смерти. При этом увеличение распространенности ожирения неизбежно влечет за собой рост числа и бариатрических операций, и, как следствие, серьезных постхирургических неврологических осложнений в результате дефицита микроэлементов (Н.А. Algahtani et al., 2016; Z.M. Yasawy, A. Hassan, 2017).

Здесь следует отметить, что у 20-30% людей, страдающих ожирением, еще до оперативных вмешательств отмечается дефицит микроэлементов, в частности витаминов В₁, В₁₂, D, фолиевой кислоты, а также меди, который в послеоперационный период усугубляется (M. Tabbara et al., 2016).

В целом неврологические осложнения вследствие дефицита витаминов и микроэлементов могут проявляться через 3-20 мес после бариатрической операции (табл. 1).

Назначение в послеоперационном периоде пероральных пищевых добавок, содержащих витамины В₁, В₁₂, D, E, K, фолиевую кислоту, кальций, железо и медь, может быть целесообразным из-за риска возникновения рецидивирующих рвот, наблюдаемых еще до развития неврологической симптоматики у пациентов, перенесших рукавную гастрэктомию (Z.M. Yasawy, A. Hassan, 2017).

К тому же длительная рвота и потеря веса могут быть дополнительными факторами риска развития неврологических осложнений. Так, A. Landais описал быстро прогрессирующую острую полинейропатию (полирадикулонейропатию), связанную с дефицитом тиамина, которая развилась уже через 6 нед после операции. Также присутствовал дефицит витаминов В₁₂, D и фолиевой кислоты (A. Landais, 2014).

Очевидно, что раннее выявление неврологических симптомов и коррекция дефицита витаминов группы В может помочь уменьшить риск неврологических осложнений.

Поскольку дефицит витаминов В₁ и В₁₂ — наиболее распространенная причина полинейропатий после универсальной хирургии, целесообразно парентеральное введение (внутримышечно) витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг/сут в течение 1 нед, затем — 1000 мкг еженедельно, а также витамина В₁ в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, затем — 100 мг/сут. Также рекомендуют назначение фолиевой кислоты перорально в дозе 5 мг/сут (Z.M. Yasawy, A. Hassan, 2017).

Такая терапия способствует устранению в течение 3-4 нед сенсорных симптомов, в том числе болевого синдрома и парестезии, и общему улучшению состояния в следующие 6-8 нед после оперативного вмешательства.

Необходимо подчеркнуть, что указанная схема должна быть адаптирована к каждому индивидуальному случаю в соответствии с результатами регулярных биохимических лабораторных исследований. В то же время у пациентов с острой полинейропатией (от умеренной до тяжелой степени) в послеоперационный период парентеральную терапию витаминами В₁ и В₁₂ необходимо назначать как можно раньше, дабы снизить риск прогрессирования заболевания и его необратимых последствий.

Оптическая нейропатия, вызванная дефицитом витамина В₁₂

Витамин В₁₂ играет ключевую роль в синтезе ДНК, поддержании нормальной функции мозга, метаболизме белков и эритропоэзе. Дефицит витамина В₁₂ может привести к мегалобластическому эритропоэзу, снижению количества гомоцистеина плазмы, а также к повышенным уровням метилмалонил-КоА (кофермент А), что препятствует синтезу жирных кислот и способствует аномальному миелинообразованию (S.L. Schriber et al., 2016). Цианокобаламин действует как кофактор в образовании сукцинил-КоА, неотъемлемой части цикла Кребса, в результате которого образуется аденозинтрифосфат (АТФ). И напротив, нарушенный окислительный метаболизм вызывает истощение запасов АТФ. Предполагается, что вследствие высокой

метаболической потребности папилломакулярного пучка сетчатки именно истощение АТФ, вызванное дефицитом витамина В₁₂, приводит к атрофии зрительного нерва и центральной скотоме.

Распространенность дефицита цианокобаламина в общей популяции составляет около 4% (Y.P. Qi, H.C. Hamner, 2014). Функциональный дефицит В₁₂ обнаруживается у 10-30% пациентов старше 65 лет, с увеличением возраста процент таких пациентов растет (W. Heggmann et al., 2005). Дефицит цианокобаламина, а также фолиевой кислоты может приводить к мегалобластной анемии, но только недостаток витамина В₁₂ вызывает неврологические нарушения. При этом фолиевая кислота способна свести к минимуму гематологические нарушения дефицита витамина В₁₂, но не неврологические симптомы. Показано, что добавление фолиевой кислоты может вызывать более быстрое прогрессирование неврологической симптоматики, если витамин В₁₂ не является биодоступным или его дефицит не подвергается первоочередной коррекции (A.R. Scharnweber, R.J. Zimbalist, 2017).

Оптическая нейропатия с дефицитом витамина В₁₂ может приводить к прогрессирующей двусторонней потере зрения, которая часто ассоциируется с центральными скотомами. Неполное устранение дефицита витамина В₁₂ при пероральном введении в сочетании с пероральной фолиевой кислотой может усугубить неврологические нарушения, вторичные по отношению к дефициту цианокобаламина. Так, сообщается о безболезненном прогрессирующем поражении зрения при появлении блеска зрительного диска и центральных скотомах на фоне перорального приема витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. В свою очередь, назначение парентеральной терапии В₁₂ (внутримышечно 1000 мкг/мл 1 р/нед в течение 4 нед и затем ежемесячно) с последующим добавлением фолиевой кислоты (1 мг/сут перорально) способствовало улучшению остроты зрения, а также цветового зрения (табл. 2). Необходимо подчеркнуть, что биодоступность цианокобаламина имеет первоочередное значение прежде всего для пациентов с мальабсорбцией.

В большинстве случаев после потери аксонов и формирования бледности диска зрительного нерва визуальное восстановление не происходит.



Л.И. Соколова

Примечательно, что сообщается о восстановлении зрения, несмотря на наличие бледности диска зрительного нерва, что указывает на первичную атрофию (рис. 1). Таким образом, быстрая диагностика и распознавание оптической нейропатии с дефицитом витамина В₁₂ имеют первостепенное значение для восстановления зрения.

Цианокобаламин при неврологических жалобах после травмы шейного отдела позвоночника

Частым следствием дефицита цианокобаламина является подострая комбинированная дегенерация спинного мозга. В большинстве случаев это заболевание ограничено верхнешейным и верхнегрудным отделами и ассоциируется с нарушением тактильной чувствительности и проприоцептивными проблемами (F.C. Roessler, S. Wolff, 2017). Однако определение сывороточного витамина В₁₂ — ненадежный критерий, поскольку клинические признаки могут указывать на недостаток цианокобаламина, в то время как его значения все еще могут находиться в нормальном диапазоне. Поэтому необходимы другие диагностические маркеры. К примеру, гомоцистеин является самым ранним, а метилмалоновая кислота (ММК) — самым специфическим маркером дефицита цианокобаламина (W. Heggmann, R. Obeid, 2012).

В цитоплазме высвобожденный цианокобаламин преобразуется в метилкобаламин. В митохондриях кобаламин превращается в аденозилкобаламин. Метилкобаламин и фолаты являются сопутствующими факторами в опосредуемом метионин-синтазой превращении гомоцистеина в метионин, необходимый для синтеза нуклеотидов и геномного и негеномного метилирования. Поэтому недостаток метилкобаламина приводит к нарушению деления клеток. В то же время происходит накопление

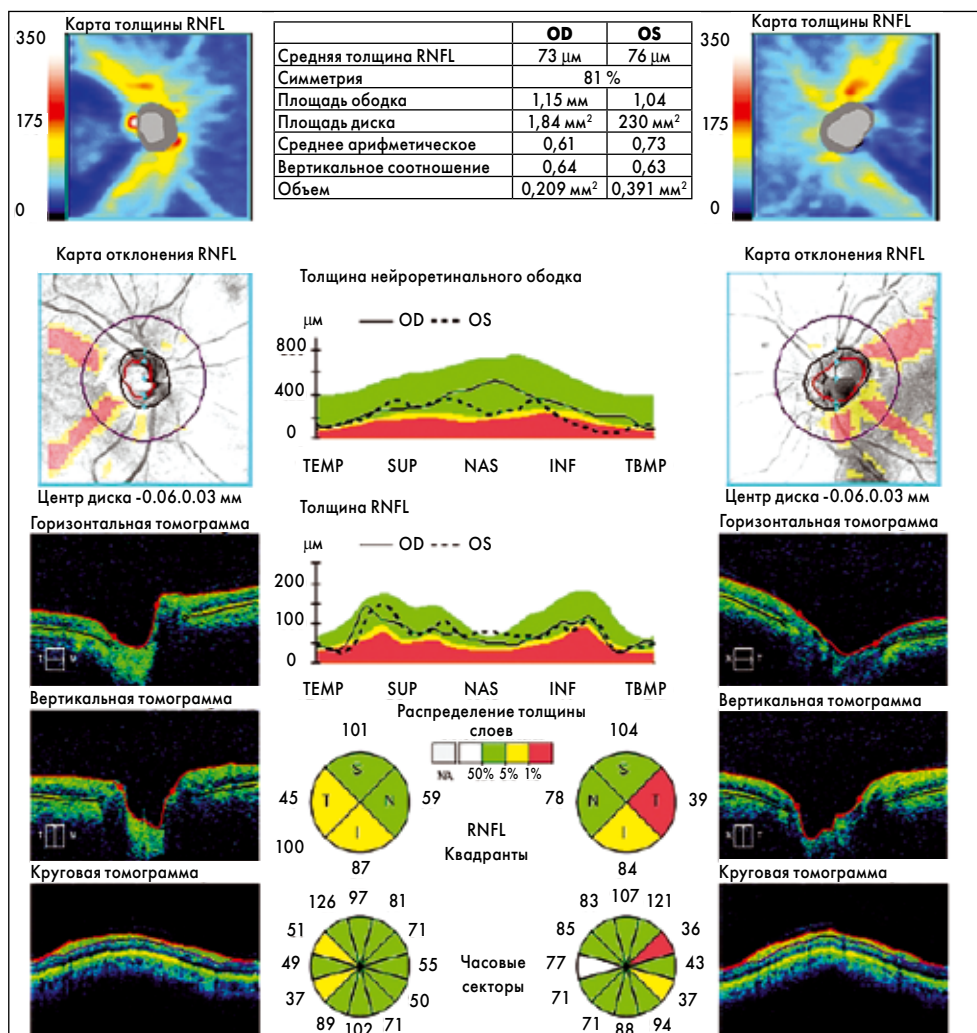


Рис. 1. Диск зрительного нерва у пациента с оптической нейропатией (у пациента развилась задняя субкапсулярная катаракта левого глаза, что, скорее всего, несколько ограничивало лучшую коррекцию зрения) (A. R. Scharnweber, R. J. Zimbalist, 2017)

Примечание. RNFL — толщина слоя нервных клеток сетчатки; OD — правый глаз; OS — левый глаз

Таблица 1. Неврологические осложнения, вызванные дефицитом витаминов и микроэлементов (Z. M. Yasawy, A. Hassan, 2017)

Дефицит витамина/микроэлемента	Неврологические осложнения
Витамин А	Ксерофтальмия, ночная слепота
Витамин В ₁ (тиамин)	Энцефалопатия Вернике, синдром Корсакова, острая полирадикулонейропатия
Витамин В ₆ (пиридоксин)	Полинейропатия, миелопатия
Витамин В ₉ (фолиевая кислота)	Полинейропатия, оптическая нейропатия, синдром беспокойных ног
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	Полинейропатия, оптическая нейропатия, депрессия, деменция, миелопатия
Витамин D	Миопатия, остеомаляция
Витамин Е	Периферическая нейропатия, миопатия, миелопатия
Медь	Полинейропатия, оптическая нейропатия, миелопатия, миопатия Оптическая нейропатия, вызванная дефицитом витамина В ₁₂

Таблица 2. Показатели восстановления зрения на фоне коррекции дефицита витамина В₁₂ (A. R. Scharnweber, R. J. Zimbalist, 2017)

Посещение	Глаз	Острота зрения	MD поля зрения	Цветовое зрение
Первое посещение	OD	20/400	-6.07	0/8
	OS	20/400	-4.90	0/8
5 месяцев наблюдения	OD	20/80	-1.57	2/8
	OS	20/80-2	-2.65	4/8
9 месяцев наблюдения	OD	20/40	-0.79	5/8
	OS	20/80	-2.87	4/8

Примечания: OD — правый глаз; OS — левый глаз; MD — среднее отклонение светочувствительности от нормы.

Таблица 3. Возмещение дефицита цианокобаламина при посттравматической подострой комбинированной дегенерации спинного мозга (F.C. Roessler, S. Wolff, 2017)

Временной период	Доза цианокобаламина	Сопутствующая терапия фолиевой кислотой
От 1 до 5 дней	1000 мг внутримышечно ежедневно	1-е сутки 15 мг внутримышечно, затем перорально 5 мг/2 р/сут
Следующие 3 мес	1000 мг внутримышечно еженедельно	
Следующие 3 мес в случае персистирующих нарушений:	Стойкие нарушения: 1000 мг внутримышечно ежемесячно	
	Нормальная резорбция: перорально 125-500 мг ежедневно	
	Злокачественная анемия: перорально 1000 мг ежедневно	

гомоцистеина, высокие концентрации которого связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском (O. Stanger et al., 2004). Кроме того, гомоцистеин, по-видимому, обладает нейротоксическими свойствами, вызывающими сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Аденозилкобаламин является сопутствующим фактором для метилмалонил-КоА-мутазы, превращающим метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, который играет решающую роль в цикле Кребса. Поэтому отсутствие аденозилкобаламина нарушает пролиферацию, созревание и регенерацию нейронов, приводя к накоплению ММК. Для деградации гомоцистеина необходимы метилкобаламин, пиридоксин и фолиевая кислота.

Повреждения белого вещества соответствуют аномальной миелинизации в результате снижения активности аденозилкобаламинзависимого метилмалонил-КоА, тогда как локальный глиоз обусловлен непосредственным цитотоксическим влиянием гомоцистеина на эндотелий. При неврологической симптоматике после травмы шейного отдела позвоночника с клинически и лабораторно подтвержденной подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга рекомендуется парентеральное введение цианокобаламина в дозе 1000 мкг/сут в течение 5 дней с последующей заменой на 1000 мкг ежедневно в течение следующих 3 мес, а затем – 1000 мкг 1 р/мес (табл. 3) (F.C. Roessler, S. Wolff, 2017).

При этом раннее начало терапии имеет решающее значение для улучшения результатов лечения (рис. 2).

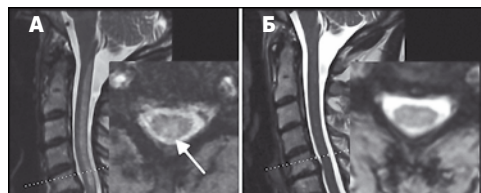


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента, страдающего подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга до (а) и после (б) терапии цианокобаламином (F. C. Roessler, S. Wolff, 2017)

Тиамин в терапии пациентов с алкогольной зависимостью и энцефалопатией Вернике

Дефицит тиамина (витамин В₁) распространен у пациентов с алкогольной зависимостью и может привести к энцефалопатии Вернике – поражению головного мозга, острому и потенциально опасному для жизни неврологическому расстройству. Ранними проявлениями дефицита тиамина являются когнитивные нарушения. В целом классические симптомы расстройства (измененный психический статус, атаксия и окулярные признаки, включая нистагм и офтальмоплегию) могут присутствовать только у 16-38% пациентов, хотя энцефалопатию Вернике можно дополнительно охарактеризовать различными изменениями, наблюдаемыми во время магнитно-резонансной томографии (A. Nishimoto et al., 2017).

Энцефалопатия Вернике ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности (17-20% пациентов), при этом примерно у 80-85% выживших развивается хроническое заболевание, сопровождаемое амнестическими расстройствами, в том числе дефектами обучения и кратковременной потерей памяти (психоз Корсакова).

Пациентам с установленной энцефалопатией Вернике назначают парентеральное введение тиамин в дозе 200-500 мг 3 р/сут в течение 3-5 дней с последующим пероральным приемом тиамин в дозе 250-1000 мг/сут. При этом следует отметить, что дозы парентерального тиамин 100-250 мг не всегда способны предотвратить как летальный исход, так и психоз Корсакова, который развивается у 56-84% пациентов после наблюдения. В свою очередь, внутривенное введение высоких доз тиамин (500 мг) 3 р/сут в течение 2 дней с последующим переходом на внутривенное или внутримышечное введение тиамин в дозе 500 мг/сут у 70% пациентов позволяет добиться улучшения состояния (A. Nishimoto et al., 2017).

У пациентов с подозрением на энцефалопатию Вернике следует назначать парентеральный прием тиамин в дозе 250-300 мг 2 р/сут в течение 3-5 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 250-300 мг/сут. У пациентов с высоким риском дефицита тиамин назначают последний парентерально в дозе 250-500 мг/сут курсом 3-5 дней

с последующим пероральным приемом в дозе 250-300 мг/сут (A. Dervaux, X. Laqueille, 2017).

В то же время представляется целесообразным проведение дальнейших исследований для оптимизации режима дозирования и продолжительности лечения тиамин при таком потенциально опасном для жизни состоянии, как энцефалопатия Вернике.

Нейротропный эффект витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) в комплексном лечении болевого синдрома

Проблема лечения боли, несмотря на все современные разработки, остается актуальным вопросом для большинства специалистов. Наряду с простыми анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, мышечными и эпидуральными блокадами, для купирования острой боли в терапевтических дозах назначают комбинированные витаминные препараты. Использование комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламин хорошо

купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности (О.А. Шавловская, 2017).

Недостаток каждого из витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) приводит к формированию полинейропатии. При хроническом дефиците тиамин развивается дистальная сенсорно-моторная полинейропатия, напоминающая алкогольную и диабетическую. Дефицит пиридоксин приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной, полинейропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде покалывания иголок. Недостаток цианокобаламин проявляется в первую очередь пернициозной анемией. У многих больных с дефицитом В₁₂ развивается подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних канатиков, а у относительно небольшого числа пациентов формируется дистальная сенсорная периферическая полинейропатия, характеризующаяся онемением и выпадением сухожильных рефлексов.

В свою очередь, нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное действие при воспалительных и дегенеративных заболеваниях нервов и опорно-двигательного аппарата. Их назначают для устранения дефицитных состояний, а в высоких дозах они действуют как анальгетики, улучшают кровообращение, нормализуют работу нервной системы и процесс кроветворения. Инъекционные формы комбинированных препаратов тиамин, пиридоксин и цианокобаламин успешно применяют в лечении неврологических заболеваний различного генеза: невритов, невралгий, полинейропатий (диабетической, алкогольной), корешкового синдрома, ретроульбарного неврита, пораженного лицевого нерва.

На украинском рынке зарегистрирован препарат Мильгамма®, который выпускается в двух формах: ампулах (раствор для инъекций) и таблетках.

Подготовила **Александра Демецкая**



МІЛЬГАМА®

ін'єкції, таблетки

Якість. Досвід. Визнання.

- **Стійка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі¹**
- **Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблетки²**
- **Курс терапії: 10 ампул, потім 1 таблетка/добу не менше 1 міс.³**

1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы», МНЖ, №1/2015.
 2. Інструкція для медичного застосування препарату Мільгамма® таблетки.
 3. Свиридова Н.К., Барінов А.Н. «Лечение невропатической боли при радикулитах», МЗЖ, №5/2014.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакологічна група. Препарати вітамінів В, у комбінації з вітаміном В₁₂. Склад. 1 мл розчину містить тиаміну гідрохлориду 50 мг, пиридоксину гідрохлориду 50 мг, цианокобаламіну 500 мкг, лідокаїну 20 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (диабетична, алкогольна), корешковий синдром, ретроульбарний неврит, ураження лицевого нерва. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостра порушення серцевої провідності; гостра форма діабетичної сенсорної недостатності. Спосіб застосування та дози. По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. Побічні ефекти. Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В₁₂ щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нудоти, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (шікрі висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вульри висипання; вкрай рідко – генералізований екземаформний дерматит, ангіоневротичний набряк. Категорія відпуску. За рецептом. РП. №UA/8049/02/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакологічна група. Препарати вітамінів В, у комбінації з вітаміном В₁₂, та вітаміном В₆. Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, пиридоксину гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В₁, В₆, В₁₂. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В₆ протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, заливаючи достатньою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. В індивідуальних випадках дозу підвищують по 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки слід приймати цілими, заливаючи рідиною, після прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально у кожного випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) прийматись рішення щодо коригування та зниження доз препарату. 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 вкрай рідких випадках – шоківий стан. Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну В₁₂ щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, запаморочення, головного болю. Категорія відпуску. Без рецепта. РП. МОЗ України №UA/8049/01/01 від 13.05.2013 до 13.05.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування. Представництво компанії «Вюрварг Фарма ГмбХ І Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62. E-mail: info@viorwagpharma.kiev.ua, www.viorwagpharma.kiev.ua