

Применение высокодозных форм витаминов группы В у коморбидных пациентов

*М.В. Путилина, О.А. Громова, Г.А. Червякова,
Н.В. Теплова, Д.В. Гришин*

Терапия коморбидных пациентов является сложной и актуальной задачей врача-невролога, основанной на принципе “не навреди”. Необходимо использовать рациональные комбинированные схемы терапии с учетом знаний о возможных положительных и отрицательных суммарных эффектах лекарственных средств. Применение при коморбидных состояниях в неврологии высокодозных витаминных комплексов обладает максимальной эффективностью при высоком профиле безопасности. В статье в форме обзора литературы подробно изложены биологические эффекты витаминов В₁, В₆ и В₁₂, включая их противоопухолевое действие. Освещено использование высокодозных витаминных комплексов в медицинской практике. Сделан акцент на использовании витаминов группы В в фармакотерапии болевых синдромов, сочетающихся с хронической неврологической патологией различного генеза и соматическими заболеваниями. В качестве примера использования комбинированных витаминных препаратов при коморбидных состояниях в неврологии рассмотрено применение препарата Нейробион при болевых синдромах различного генеза. Авторы рассматривают Нейробион как эффективное и безопасное комбинированное лекарственное средство, показанное к назначению в составе комплексной терапии пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы.

Ключевые слова: коморбидные пациенты, безопасность и эффективность лекарственных средств, витаминные комплексы, высокодозные формы витаминов группы В, Нейробион.

Введение

Мировая структура заболеваемости в последние годы характеризуется преобладанием хронических патологий, генез которых имеет преимущественно многофакторный системный характер, как правило клинически характеризующийся наличием 2 или 3 коморбидных нозологий [1]. Под коморбидностью понимаются такие нарушения, кото-

рые встречаются при данном заболевании наиболее часто и имеют с ним некоторые совместные этиологические или патогенетические механизмы [2]. В контексте этого понятия рассматриваются, как правило, артериальная гипертония (АГ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), АГ и сахарный диабет [3]. В то же время болевой синдром, который является значимой проблемой для общественного здоровья и здравоохранения, практически не рассматривается с этих позиций [4]. Особенно опасно для пациентов наличие коморбидности боли как самостоятельной хронической патологии и соматических заболеваний. Очевидно, что любое заболевание, особенно сопровождающееся болевыми синдромами, в пожилом возрасте сочетается с ЦВЗ, что затрудняет раннюю диагностику и терапию последних [5]. Для врача амбулаторной практики пациент с болевыми синдромами представляет большую проблему из-за необходимости тщательной диагностики, особенностей дифференциального диагноза и подбора последующей терапии. Оптимизация выбора схем терапии у коморбидных пациентов с учетом синергизма лекарственных взаимодействий дает возможность индивидуального, персонализированного подхода, повышающего эффективность лечения. Особый интерес вызывает объективизация назначения комбинированных схем терапии, потому что часто терапия болевого синдрома осуществляется на основании “сборного представления” врача о лекарственных средствах без учета лекарственных взаимодействий,

Марина Викторовна Путилина – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Ольга Алексеевна Громова – докт. мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”, науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ “Информатика и Управление” РАН, Москва.

Галина Александровна Червякова – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Наталья Вадимовна Теплова – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Дмитрий Валерьевич Гришин – врач-невролог ГБУЗ “Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова” Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: Путилина Марина Викторовна, profput@mail.ru

побочных эффектов тех или иных групп препаратов, так называемые “фармакологические игры”, когда при отсутствии выраженного клинического эффекта меняется один препарат на другой, затем на третий или добавляется лекарственное средство в соответствии с предпочтениями медика или пациента [6]. Одним из рекомендуемых направлений комбинированной фармакотерапии болевых синдромов является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов и витаминов В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (кобаламин) [7]. Нестероидные противовоспалительные препараты снимают воспаление, тем самым тормозя развитие болевого процесса и дегенерации нервной ткани. Миорелаксанты устраняют гипертонус мышц в области повреждения нервов, тормозят возбуждение двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы, способствуют возвращению расторможенных отделов нервной системы в состояние покоя. Витамины В₁, В₆, В₁₂ осуществляют нейропротективное и нейротрофическое действие [8]. Если НПВП – “золотой стандарт” терапии болевого синдрома, то к назначению витаминных комплексов в медицинской практике относятся недостаточно взвешенно, особенно у коморбидных пациентов.

В общей популяции населения недостаток витаминов группы В выявляется достаточно часто, особенно в развивающихся странах. Проведенные исследования показали, что в развитых странах это также совсем не редкость. Так, в США и Великобритании недостаток витаминов группы В отмечается у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах [9]. У пожилых пациентов наиболее вероятной причиной возникающего дефицита является нарушение всасывания витаминов вследствие синдрома мальабсорбции. В этом возрасте самым ранним проявлением авитаминоза является снижение когнитивных функций, вплоть до развития деменции, поэтому при возникновении у данной группы больных любой психосоматической симптоматики, забывчивости, резкой смены настроения, агрессии необходимо определение содержания гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке крови [10, 11]. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, дисбаланс В₁₂ встречается часто, особенно в старших возрастных группах, приблизительно у 20% населения промышленно развитых стран [12]. Причиной развития дефицита витамина В₁₂ могут быть самые разнообразные факторы: недостаток в пище (главным образом у вегетарианцев), нарушение всасывания в кишечнике (часто в пожилом возрасте), хронические инфекции и инвазии кишечника, нарушения всасывания, вызванные лекарственными препаратами (парааминосалицилаты, колхицин, неомицин и др.).

Витамины группы В необходимы для профилактики и лечения гипергомоцистеинемии, приводящей к нейровоспалению и к цереброваскулярным тромбозам. Каждый из

витаминов этой группы вносит свой вклад в коррекцию патологических состояний, включая гипергомоцистеинемия (предиктор тромбозов и деменции) [13]. P.W. Siri et al. оценивали риск развития коронарного атеросклероза у 219 пациентов в зависимости от содержания цианокобаламина и пиридоксина в крови и уровня гомоцистеина. В ходе исследования установлено, что высокие уровни В₁₂ и В₆ ассоциируются с более низкой концентрацией гомоцистеина (4,00 ммоль/л для В₁₂ и 2,36 ммоль/л для В₆) [14, 15]. Соответственно, более высокий риск коронарного атеросклероза зарегистрирован у пациентов с низким содержанием В₁₂, в меньшей степени это относится к В₆. Кроме того, низкий уровень В₁₂ является независимым фактором риска развития коронарного атеросклероза и нарушения мозгового кровообращения [16].

Тиамин (витамин В₁)

Анализ биологических ролей витамин-В₁-зависимых белков позволил выделить 4 основных направления влияния тиамин на организм:

- воздействие на нервную систему;
- регуляция синтеза аденозинтрифосфата (АТФ);
- воздействие на метаболизм углеводов, жиров и аминокислот;
- воздействие на процессы кроветворения.

Воздействие на нервную систему связано в первую очередь с влиянием на процесс миелинизации, развитие пирамидальных структур, нейронов таламуса, гиппокампа, стриатума и коры мозжечка [17, 18]. Миелиновая фракция нервов содержит значительное количество тиамин. Активность тиаминзависимых ферментов важна для синтеза АТФ в митохондриях нейронов и для формирования миелиновых оболочек. Воздействие тиамин на миелин осуществляется посредством поддержания активности ферментов пируватдегидрогеназы митохондрий (субъединица E1, ген *PDHA1*) и транскетолазы (ген *TKT*).

У пациентов с митохондриальной энцефаломиелопатией отмечено снижение активности пируватдегидрогеназы, стимуляция активности этого фермента приводила к уменьшению повреждения миелиновых оболочек (по данным магнитно-резонансной томографии) и улучшению неврологического статуса пациентов [19]. Сниженная активность транскетолазы нарушает метаболизм аксонов и миелинсинтезирующих клеток центральной нервной системы (ЦНС) [20].

Недостаточность тиамин ассоциирована с нейродегенеративными заболеваниями. У пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются нарушения активности транспортеров возбуждающих аминокислот, кетоглутаратдегидрогеназы, липоамиддегидрогеназы, ренин-ангиотензиновой системы, гемоксигеназы-1 и поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1, матричных металлопротеиназ (ММП) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые формируются на фоне недостаточности тиамин [18].

Недостаточность тиамин вызывает окислительный стресс и усугубляет отложения амилоидных бляшек у мышей с моделью болезни Альцгеймера (трансгенная линия Tg19959). Недостаточность тиамин увеличивает уровни амилоидного белка Аβ(1–42) в 3 раза и уровни белка β-секретазы на 43%. Воспаление, индуцированное недостаточностью витамина В₁, способствует формированию амилоидных бляшек [17].

Нейропротективное действие тиамин напрямую связано с его противовоспалительными эффектами. На фоне недостаточности тиамин стимулируется повышение экспрессии генов ЦОГ-2, интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) при энцефалопатии Вернике (потеря нейронов и глиоз, преимущественно в диэнцефальной области) [19]. Недостаточность тиамин в астроцитах приводит к нарушению митохондриальных мембран, увеличению уровня провоспалительного цитокина ФНО-α, усилению активации транскрипционного ядерного фактора κВ (NF-κВ) [19]. Противовоспалительное действие тиамин важно и для снижения поврежденной эпителиальной ткани, в том числе эндотелия сосудов. В эксперименте тиамин ослаблял воспалительные повреждения эпителия. Уровни ИЛ-1β в плазме снижались в ответ на тиамин (от 257,23 до 209,3 пг/мл), отмечалась более низкая эпителиальная активность MMP2 и MMP9, пониженная экспрессия провоспалительных факторов NF-κВ и Toll-подобных рецепторов (TLR) 4 [20]. Выработка условного рефлекса у мышей при стрессе (плавательный тест) ассоциирована с нейровоспалением, гиперкортико스테ронемией, повышенной экспрессией генов GSK-3, ЦОГ-1 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α. Дотации тиамин (200 мг/кг/сут) уменьшали эти изменения, вызванные стрессом. Очевидно, что при развитии астенических и тревожно-депрессивных синдромов можно наблюдать дефицит витамина В₁ [21]. Таким образом, коррекция недостаточности тиамин важна для большой группы пациентов с эндотелиальной дисфункцией с повреждением митохондрий, нейродегенеративными заболеваниями.

Пиридоксин (витамин В₆)

Витамин В₆ (пиридоксин) – групповое название трех производных пиримидина: пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина. Активной формой витамина В₆ является пиридоксаль-5'-фосфат (ПлФ) – важнейшая простатическая группа метаболизма аминокислот, которая выступает в роли кофермента более чем в 100 ферментативных реакциях, участвует в процессах синтеза белка и обмене энергии, играет важную роль в синтезе и разрушении катехоламинов, гистамина, дофамина, γ-аминомасляной кислоты, серотонина, участвует в синтезе и транспортировке аминокислот, обмене липидов, образовании медиаторов ЦНС и периферической нервной системы (ПНС), обладает антиоксидантным эффектом [22]. Витамин В₆ необходим для синтеза ПлФ, который является кофактором 78 белков

протеома человека. Эти белки требуются для поддержания биосинтеза миелина и γ-аминомасляной кислоты, синтеза АТФ в митохондриях и ответа на гипоксию, метаболизма 8 аминокислот (в том числе триптофана, фенилаланина, лизина). В частности, ПлФ необходим для осуществления функций альбумина, аспаратаминотрансферазы и глутаминсинтетазы [7].

Необходимо помнить, что применение НПВП и других ингибиторов ЦОГ ухудшает метаболизм витамина В₆. В эксперименте долгосрочное применение НПВП у мышей приводило к уменьшению содержания ПлФ в печени и почках.

Недостаточность пиридоксина ассоциирована с повышенным уровнем воспаления. Пиридоксаль-5'-фосфат ингибирует путь NF-κВ, подавляет экспрессию генов цитокинов в макрофагах, ингибируя эффекты TLR. Витамин В₆ тормозит выработку ИЛ-1β путем ингибирования инфламмосомы NLRP3 – внутриклеточного детектора широкого спектра микробных антигенов и ксенобиотиков. Активация инфламмосомы NLRP3 приводит к каспаза-1-зависимому высвобождению провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 и к пироптозу клеток [23]. Пиридоксаль-5'-фосфат снижал активность инфламмосомы NLRP3 и последующую секрецию зрелых форм ИЛ-1β и ИЛ-18 в макрофагах, обработанных бактериальными полисахаридами [24]. Кроме того, витамин В₆ тормозит инфильтрацию макрофагов посредством влияния на экспрессию генов РТХ3 и MMP3.

В высоких дозах витамин В₆ снижает воспаление эпителиальной ткани на модели воспалительного заболевания кишечника с делецией гена ИЛ-10 у мышей. Производились дотации пиридоксина в дозах 0,5 мг/кг (недостаточность), 6 мг/кг (норма) или 24 мг/кг (избыток) в течение 12 нед. Более высокий уровень ПлФ в плазме был ассоциирован со значительным снижением экспрессии ФНО-α, ИЛ-6, интерферона-γ, ЦОГ-2 и гистологических маркеров воспаления в толстой кишке. Пиридоксаль-5'-фосфат является кофактором S1P-лиазы (сфингозин-1-фосфат-лиаза), которая расщепляет провоспалительный хемотаксический липид сфингозин-1-фосфат, участвует в формировании нейрон-нейронных контактов и в поддержании структуры аксонов.

Авитаминоз В₆ может быть связан как с физиологическими, так и с патологическими процессами в организме. Из них наиболее частой причиной является нарушение процессов всасывания пиридоксина, особенно у пожилых людей. Выраженный дефицит пиридоксина может сопровождаться развитием судорог, которые не поддаются лечению обычными средствами. Кроме того, наблюдаются повышенная раздражительность, дерматит, хейлоз, глоссит, стоматит. Одним из клинических проявлений дефицита В₆ является формирование множественного поражения периферических нервов. Недостаток этого витамина всегда следует учитывать в дифференциальной диагностике любой сенсорной или сенсомоторной формы полиневропатий. Кроме того, гиповитаминоз В₆ может провоцировать

развитие депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста. У детей регистрируются пароксизмальные нарушения, так называемая пиридоксинзависимая эпилепсия – редкое наследственное заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем. В настоящее время установлены механизмы нарушения метаболизма пиридоксина при данной форме эпилепсии – дефицит α -аминоадипинового полуальдегида и наличие 2 различных мутаций гена *ALDH7A1*. Первые приступы болезни начинаются в первые дни–месяцы жизни ребенка и резистентны к использованию стандартных антиконвульсантов, поэтому при лечении форм эпилепсии с очень ранним началом рекомендуется назначение пиридоксина. Назначение терапевтических доз пиридоксина (50 мг/сут) может полностью прекратить приступы [25]. Пиридоксин может быть эффективен и при других формах эпилепсии. Увеличение у молодых лиц частоты инсультов, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом и гипергомоцистеинемией, заставило пересмотреть взгляды на роль витамина B_6 у пациентов с ЦВЗ. В настоящее время пиридоксальфосфат известен как эндотелиопротектор, необходимый для назначения пациентам с головной болью, курильщикам при выявленной гипергомоцистеинемии. Недостаток в организме витаминов B_6 , B_{12} и фолатов приводит к нарушениям метилирования ДНК, что снижает экспрессию гена глутаминсинтетазы [26]. Сниженные уровни и активность фермента приводят к снижению уровней нейротрофического фактора мозга, увеличению апоптоза клеток, миелинизирующих аксоны в ЦНС, и повышению оксидантного стресса [27]. Сниженная активность глутаминсинтетазы характерна для экспериментального аллергического энцефаломиелита [28].

Цианокобаламин (витамин B_{12})

Протеомный анализ показал, что витамин- B_{12} -зависимые белки поддерживают метаболизм жиров и холестерина, кроветворение (дифференцировка гемопоэтических клеток-предшественников, метилирование ДНК), переработку гомоцистеина, нейропротекторный и нейротрофический эффекты, в том числе регенерацию аксонов [7]. Все эти эффекты важны для выживания нейронов. Кроме того, витамин B_{12} проявляет выраженное противоболевое действие [29].

Анальгетические свойства витамина B_{12} были обнаружены практически сразу после его открытия в 1948 г. Один из витаминов B_{12} , метилкобаламин, уменьшал невропатическую боль у крыс, вызванную винкристином (химиотерапевтическое средство, вызывающее болезненную периферическую невропатию, механическую аллодинию и термическую гипералгезию). Метилкобаламин ингибировал НАДФН-оксидазу (которая катализирует выработку супероксида) и активацию пути NF- κ B. На фоне применения метилкобаламина продукция ФНО- α была снижена, а уровень ИЛ-10 в спинном роге позвоночника увеличивался

[30]. Среди эффектов другого витамина B_{12} , гидроксокобаламина, была установлена регуляция экспрессии провоспалительных медиаторов ЦОГ-2, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и амфотерина HMGB1 (маркер некроза клеток). Эти молекулярные эффекты гидроксокобаламина обуславливают защитный эффект витамина B_{12} при эндотоксемическом шоке. Изучение влияния интрацеребровентрикулярного введения витамина B_{12} (1,25; 2,5; 5 и 10 мкг) на боль в мышцах, вызванную формалином, у крыс показало вовлеченность ЦОГ и опиоидных рецепторов в реализацию противоболевого действия витамина B_{12} . В частности, введение налоксона (антагониста опиоидных рецепторов) предотвращало появление антиноцицептивных эффектов витамина B_{12} (10 мкг на крысу) и НПВП (диклофенак 25 мг) [31]. Кроме того, витамин B_{12} способствует повышению эффективности серотонинергической нейротрансмиссии, что также вносит определенный вклад в реализацию противоболевого эффекта витамина B_{12} .

Противоболевые эффекты витамина B_{12} были получены на фоне применения высоких доз цианкобаламина, которые вводились фактически в цереброспинальную жидкость, поэтому в амбулаторной практике необходимо использовать высокие дозы цианкобаламина для достижения обезболивающего эффекта (порядка 1 мг). Именно в таких дозах и следует ожидать опиоидергические и серотонинергические эффекты цианкобаламина. В последние годы был доказан синергизм витамина B_{12} и обезболивающих препаратов, включая НПВП [7]. Внутрибрюшинные и периферические топические инъекции витамина B_{12} подавляли орально-лицевую ноцицепцию, индуцированную формалином, у крыс.

Результаты доказательных исследований класса А свидетельствуют о статистически значимом снижении смертности, уменьшении тяжести ряда опухолевых заболеваний, сокращении числа побочных эффектов химиотерапии на фоне более высокой обеспеченности пациентов витаминами С, А, B_2 , B_6 , B_9 , B_{12} и D. В целом, компенсация недостаточности витаминов – результативная и весьма безопасная процедура повышения эффективности лечения пациентов в онкологическом стационаре [32].

Витамины группы В и онкологические процессы

Препараты на основе витаминов B_1 , B_6 и B_{12} проявляют достоверное противоопухолевое действие. Например, исследования на модели перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис показали, что инъекции смеси $B_1 + B_6 + B_{12}$ в течение 3 нед сопровождалась нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 10–20% [32]. Нарушения фолатного метаболизма, метилирования ДНК и биосинтеза нуклеотидов, возникающие на фоне недостаточности витамина B_{12} , способствуют канцерогенезу. Взаимосвязь между витамином B_{12} и риском опухолевых заболеваний опосредуется такими факторами, как по-

требление красного мяса, алкоголя и дефицит витаминов группы В (прежде всего фолатов). Доказана перспективность использования препаратов витамина В₁₂ в качестве адьювантной терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходящих химиотерапию [7].

Недавно получены экспериментальные данные исследования длительного введения животным-опухолонесителям препарата Нейробион в дозе 110 мг/кг/сут. В эксперименте наблюдалась устойчивая тенденция к торможению роста карциномы легких Льюис (в среднем на 10–20%). Препарат не влиял на метастазирование опухолей. Результаты исследования указывают на то, что данный витаминный комплекс не стимулирует развитие карциномы, а, напротив, проявляет слабо выраженный, но достоверный противоопухолевый эффект ($p = 0,0062$ по тесту Колмогорова–Смирнова) [32].

Использование высокодозных витаминных комплексов в медицинской практике

В настоящее время в медицинской практике широко используются витаминные комплексы [33]. Следует отметить, что, хотя не проводилось сравнительных исследований, эффективность комплекса, вероятно, более высокая, чем использование отдельных витаминов в монотерапии. При назначении витаминных средств возникает необходимость учета нескольких факторов:

- 1) физико-химическая и фармакокинетическая сочетаемость отдельных ингредиентов в рамках одной лекарственной формы;
- 2) сопоставимость и сбалансированность терапевтических эффектов;
- 3) синергизм действия с препаратами базовой терапии;
- 4) адекватность дозовых сочетаний составляющих субстанций с учетом индивидуальной чувствительности и длительности курса лечения;
- 5) прогнозируемость возможных побочных эффектов и оценка соотношения риск–польза.

Доказанная безопасность компонентов витаминных комплексов позволяет рекомендовать их применение у пациентов разных возрастных групп и с различными нозологиями в качестве не только лечебного, но и превентивного средства [34]. Их назначение показано прежде всего пациентам различных возрастных групп при относительно нетяжелых вариантах течения сосудистой патологии мозга с преобладанием в клинической картине легких когнитивных расстройств, при головокружении преимущественно психогенной природы, при повышенной возбудимости и тревожности, психовегетативном синдроме, астеническом синдроме, в комплексной терапии полиневропатий, эпилепсии, болевых синдромах, мигрени и некоторых других расстройствах, когда целесообразно сочетание эффектов витаминов группы В [35]. В то же время их можно рекомендовать здоровым людям при повышенных эмоциональных

и физических нагрузках (например, студентам во время сдачи экзаменов), в период эпидемии острой респираторной вирусной инфекции. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ имеют широкий терапевтический диапазон. Однако их применение часто однобоко – коррекция болевого синдрома или добавление к терапии невропатий, при этом практически врачи не всегда оценивают безопасность и эффективность данных лекарственных средств, работая по правилу “от витаминов вреда не будет”. Для решения о безопасности терапии коморбидных пациентов врачу необходимо знать лекарственные взаимодействия с другими лекарственными средствами [36]. Так, например:

- при одновременном применении пиридоксин может уменьшать противопаркинсоническое действие леводопы;
- одновременное применение антагонистов пиридоксина (например, изониазида, гидралазина, пенициллина или циклосерина) может увеличивать потребность в пиридоксине;
- петлевые диуретики, например фуросемид, могут блокировать канальцевую реабсорбцию, таким образом усиливая экскрецию тиамин при длительном применении, что приводит к снижению содержания тиамин в крови;
- не рекомендуется смешивать препарат с другими лекарственными средствами в одном шприце;
- витамин В₁ полностью разрушается при взаимодействии с растворами, содержащими сульфиты;
- пиридоксин оказывает выраженный аддитивный противоболевой эффект при одновременном назначении с анальгетиками (метамизол, ацетаминофен) и НПВП;
- у пациентов с невропатической болью при совместном использовании снижается потребность в антидепрессантах и противосудорожных препаратах.

Современная доказательная медицина свидетельствует, что для эффективной витаминотерапии рационально использовать комбинированные препараты, содержащие высокодозные витаминные компоненты, особенно витамины В₁, В₆ и В₁₂. Однако даже среди одной группы комплексных препаратов между ними есть различия (таблица). Рассмотрим, насколько верен этот постулат, на конкретном примере препарата Нейробион. Это оригинальный комплексный препарат витаминов группы В с нейропротективным механизмом действия. Лекарственное средство выпускается в двух формах – раствор для внутримышечного введения (в ампулах по 3 мл) и таблетки, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит тиамин дисульфида 100 мг, пиридоксин гидрохлорида 200 мг и цианокобаламина 240 мкг, что превышает содержание последних в аналогичных витаминных комплексах (см. таблицу). В ампуле Нейробиона также содержатся три витамина: тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг и цианокобаламин 1 мг, что обеспечивает максимальный нейропротективный эффект. Инъекционная форма препарата Нейробион не содержит

Характеристика таблетированных форм некоторых витаминных комплексов

Название	Витамин В ₁ (его форма)	Витамин В ₆ , мг	Витамин В ₁₂ , мкг	Липофильная форма тиамина
Нейробион таблетки	100 мг (тиамина дисульфид/сульбутиамин)	200	240*	+
Мильгамма композитум	100 мг (бенфотиамин)	100	–	+
Комбилипен табс	100 мг (бенфотиамин)	100	2	+
Нейромультивит	100 мг (тиамина гидрохлорид)	200	200	–

* Количество цианокобаламина, включая избыток 20%.

лидокаин, что позволяет избежать ряда побочных эффектов. При длительном использовании препарата не зарегистрировано значительных побочных эффектов и нежелательных явлений [37].

Важным преимуществом Нейробиона является наличие пероральной (таблетки) и парентеральной (раствор для инъекций) лекарственных форм, что позволяет максимально индивидуализировать лечение, эффективно комбинировать относительно кратковременные парентеральные курсы лечения и длительный пероральный поддерживающий прием препарата, а также существенно повышает приверженность терапии. Еще одним преимуществом препарата является оптимально сбалансированное соотношение доз составляющих его витаминов.

В многоцентровом исследовании у пациентов с острой фазой болевого корешкового синдрома сравнивали эффективность диклофенака 25 мг и комбинации диклофенака 25 мг с витаминами В₁ 50 мг, В₆ 50 мг и В₁₂ 0,25 мг в течение 2 нед лечения. При достижении клинического эффекта лечение прекращали через 1 нед. У пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечены статистически значимое более быстрое развитие терапевтического эффекта, большая эффективность лечения, оцениваемая по характеристикам болевого синдрома, причем лучший эффект получен у пациентов с большей степенью тяжести корешкового синдрома [38]. Доказано, что Нейробион оказывает выраженный аддитивный противоболевой эффект не только при одновременном назначении совместно с анальгетиками (метамизол, ацетаминофен), но и с разнообразными НПВП, способствует более раннему устранению других неприятных ощущений, в частности парестезий, возникших после травмы нервных стволов [39]. Применение препарата Нейробион может привести к снижению потребности в антидепрессантах и противосудорожных препаратах у пациентов с невропатической болью [40]. Вероятно, выраженный эффект комбинированной терапии связан не только с непосредственным противоболевым действием витаминов, но и со стимуляцией репаративных процессов в поврежденных нервных стволах.

Еще в одном исследовании оценивали влияние длительной терапии Нейробионом на частоту безрецидивного течения острого корешкового синдрома в шейной или пояснично-крестцовой области. 30 пациентов с острой

фазой корешкового синдрома получали в течение 3 нед комбинированную терапию Нейрофенаком (комбинация диклофенака с витаминами группы В), а в последующие 6 мес – Нейробионом. Другим 29 пациентам с острой фазой корешкового синдрома назначали только диклофенак, а затем плацебо в течение 6 мес. Констатировано статистически значимое уменьшение количества рецидивов корешкового синдрома в группе, получавшей терапию Нейробионом (32% против 60% в группе плацебо), в случае развития рецидива тяжесть его была одинаковой в обеих группах. Значительно большим (43% против 16%) было число пациентов без болевого синдрома в течение 6 мес в группе, получавшей Нейробион [41].

Сравнительная эффективность использования Нейробиона и метамизола у пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза доказала преимущество комбинированного лечения у пациентов с разными выраженностью и локализацией болевого синдрома, различных возраста и половой принадлежности по сравнению с монотерапией метамизолом [34]. Лечение препаратом Нейробион рекомендуется начинать с внутримышечного введения 1 ампулы (3 мл) в сутки до снятия острых симптомов. После улучшения симптомов или в случаях умеренной тяжести заболевания следует использовать 1 ампулу 1–3 раза в неделю в течение 2–3 нед. Для поддерживающей терапии, профилактики рецидива или продолжения проводимого курса лечения рекомендуется препарат Нейробион в другой лекарственной форме (таблетки, покрытые оболочкой) по 1 таблетке 3 раза в день или по назначению врача. Длительность лечения определяется врачом и в среднем составляет 1–1,5 мес. Рекомендована коррекция дозы препарата при терапии более 4 мес.

Препарат хорошо переносится подавляющим большинством пациентов. Приведенные данные позволяют считать Нейробион эффективным и безопасным комбинированным лекарственным средством, позволяющим восполнить дефицит витаминов группы В в организме при ряде заболеваний и патологических состояний, также показанным в составе комплексной терапии пациентов с заболеваниями ПНС и ЦНС.

Заключение

Терапия коморбидных пациентов с болевыми синдромами должна быть комплексной, включая все препараты

патогенетического действия. Главная задача – помнить о принципе “не навреди” и о том, что, к сожалению, на сегодняшний день не создано “идеального препарата” от всех болезней, поэтому необходимо использовать рациональные комбинированные схемы терапии с учетом знаний о возможных положительных и отрицательных суммарных эффектах лекарственных средств [42, 43]. Назначая витаминные комплексы, можно достичь максимальной эффективности при применении высокодозных препаратов, обладающих высоким профилем безопасности. Примером таких комплексов может служить препарат Нейробион.

Список литературы

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population problems. Key findings & advance tables. 2017 revision. New York: UN; 53 p. Available from: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf Accessed 2020 Sep 14.
2. Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Котовская Ю.В., Шевченко Д.А., Апресян В.С., Филиппова А.В., Данилова М.Г., Разуванова Е.М., Макеев Д.Г., Аскерова А.А. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? Русский медицинский журнал 2017;25:1826-8.
3. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. Русский кардиологический журнал 2009;14(4):6-16.
4. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евсиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабилов Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2018;10(2):4-11.
5. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(11):58-63.
6. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Под общ. ред. Сычева Д.А. СПб.: Профессия; 2016. 224 с.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Майорова Л.А., Семенов В.А. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. Медицинский совет 2020;8:54-64.
8. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия 2009;17(11):776-84.
9. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2006 Mar;3(1):49-59.
10. Путилина М.В., Солдатов М.Ю. Церебральные инсульты в старческом возрасте, особенности клинической картины, течение, лечение. Врач 2006;5:29-34.
11. Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных с первичной артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2011;16(4):23-31.
12. Misra UK, Kalita J, Das A. Vitamin B₁₂ deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study. Electromyography and Clinical Neurophysiology 2003 Jan-Feb;43(1):57-64.
13. Pavlov D, Gorlova A, Bettendorff L, Kalueff AA, Umriukhin A, Proshin A, Lysko A, Landgraf R, Anthony DC, Strekalova T. Enhanced conditioning of adverse memories in the mouse modified swim test is associated with neuroinflammatory changes – effects that are susceptible to antidepressants. Neurobiology of Learning and Memory 2020 Jul;172:107227.
14. Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B₆, B₁₂, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. Journal of the American College of Nutrition 1998 Oct;17(5):435-41.
15. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ Jr, Kohl B, Rao V, Kiesel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. The Journal of Clinical Investigation 2001 Mar;107(6):675-83.
16. Sudduth TL, Powell DK, Smith CD, Greenstein A, Wilcock DM. Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2013 May;33(5):708-15.
17. Karuppagounder SS, Xu H, Shi Q, Chen LH, Pedrini S, Pechman D, Baker H, Beal MF, Gandy SE, Gibson GE. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. Neurobiology of Aging 2009 Oct;30(10):1587-600.
18. Lu'o'ng Kvq, Nguyễn LTH. Thiamine and Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences 2012 May;316(1-2):1-8.
19. Kimura S, Ohtuki N, Nezu A, Tanaka M, Takeshita S. Clinical and radiologic improvements in mitochondrial encephalomyelopathy following sodium dichloroacetate therapy. Brain & Development 1997 Dec;19(8):535-40.
20. Neri M, Cantatore S, Pomara C, Riezzo I, Bello S, Turillazzi E, Fineschi V. Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. Pathology. Research and Practice 2011 Oct;207(10):652-8.
21. Путилина М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии головного мозга и их коррекция. Consilium Medicum 2010;12(9):48-51.
22. Almeida MR, Mabasa L, Crane C, Park CS, Venâncio VP, Bianchi ML, Antunes LMG. Maternal vitamin B₆ deficient or supplemented diets on expression of genes related to GABAergic, serotonergic, or glutamatergic pathways in hippocampus of rat dams and their offspring. Molecular Nutrition & Food Research 2016 Jul;60(7):1615-24.
23. Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nature Reviews. Immunology 2019 Aug;19(8):477-89.
24. Sanada Y, Kumoto T, Suehiro H, Nishimura F, Kato N, Hata Y, Sorisky A, Yanaka N. RASSF6 expression in adipocytes is down-regulated by interaction with macrophages. PLoS One 2013 Apr;8(4):e61931.
25. Lin J, Lin K, Masruha MR, Vilanova LCP. Pyridoxine-dependant epilepsy initially responsive to phenobarbital. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2007 Dec;65(4A):1026-9.
26. Selhub J, Byun A, Liu Z, Mason JB, Bronson RT, Crott JW. Dietary vitamin B₆ intake modulates colonic inflammation in the IL10^{-/-} model of inflammatory bowel disease. The Journal of Nutritional Biochemistry 2013 Dec;24(12):2138-43.
27. Chang HY, Tang FY, Chen DY, Chih HM, Huang ST, Cheng HD, Lan JL, Chiang EPI. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. The American Journal of Clinical Nutrition 2013 Dec;98(6):1440-9.
28. Castegna A, Palmieri L, Spera I, Porcelli V, Palmieri F, Fabis-Pedrini MJ, Kean RB, Barkhouse DA, Curtis MT, Hooper DC. Oxidative stress and reduced glutamine synthetase activity in the absence of inflammation in the cortex of mice with experimental allergic encephalomyelitis. Neuroscience 2011 Jun;185:97-105.
29. Путилина М.В., Гришин Д.В. Лечение боли в спине. Медицинский совет 2009;3:58-60.
30. Sampaio AL, Dalli J, Brancalione V, D'Acquisto F, Perretti M, Wheatley C. Biphasic modulation of NOS expression, protein and

- nitrite products by hydroxocobalamin underlies its protective effect in endotoxemic shock: downstream regulation of COX-2, IL-1beta, TNF-alpha, IL-6, and HMGB1 expression. *Mediators of Inflammation* 2013;2013:741804.
31. Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghiyan S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B₁₂ on formalin-induced muscle pain in rats: role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Veterinary Research Forum* 2018 Dec;9(4):329-35.
 32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Филимонова М.В. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология* 2018;1:62-6.
 33. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *Русский медицинский журнал* 2011;19(9):569-73.
 34. Камчатнов П.Р., Умарова Х.С., Чугунов А.В. Применение препарата нейробион в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(9):60-4.
 35. Nenseter MS, Ueland T, Retterstol K, Strøm E, Morkrid L, Landaas S, Ose L, Aukrust P, Holven KB. Dysregulated RANK ligand/RANK axis in hyperhomocysteinemic subjects: effect of treatment with B-vitamins. *Stroke* 2009 Jan;40(1):241-7.
 36. Путилина М.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Часть вторая. Витаминные комплексы. *Поликлиника* 2016;3-4:25-28.
 37. Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение комплекса витаминов группы В (нейробион) у пациентов с болью в спине. *Справочник поликлинического врача* 2011;5:37-40.
 38. Kulwein A, Meyer HJ, Koehler CO. [Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blinded study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes]. *Klinische Wochenschrift* 1990 Jan;68(2):107-15.
 39. Наумов А.В., Семенов П.А., Верткин А.Л. Стратегия лечения пациентов с болью и соматической патологией. *Consilium Medicum* 2011;12(9):111-4.
 40. Товажнянская Е.Л., Некрасова Н.А., Марковская Е.Л., Каук О.И., Соловьева Е.Т. Нейробион – оригинальный В-витаминный комплекс с самой широкой доказательной базой при острой и хронической боли в спине. *Международный неврологический журнал* 2020;16(2):57-63.
 41. Schwieger G. [Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften Wirbelsaulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Neurobion forte (Vitamin B₁, B₆, B₁₂) gegen placebo]. Доступно по: <https://medi.ru/info/10987/> Ссылка активна на 14.09.2020.
 42. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;4:69-73.
 43. Reeve E, Low LF, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *British Journal of General Practice* 2016 Aug;66(649):e552-60. ●

Use of High-dose Forms of B Vitamins in Patients with Comorbidities

M.V. Putilina, O.A. Gromova, G.A. Chervyakova, N.V. Teplova, and D.V. Grishin

Management of patients with comorbidities is a complex and important mission of a neurologist based on the “Do No Harm” principle. Taking into account the possibility of positive or negative effects of combined drug use, it is essential to use rational drug combination regimens. Using high-dose vitamin complexes in neurological comorbidities demonstrates maximum efficacy along with a high safety profile. The article presents a detailed literature review focused on the biological effects of vitamins B₁, B₆ and B₁₂, including their antitumor activity. Using high-dose vitamin complexes in clinical practice is covered. Using B vitamins in pharmacotherapy of pain syndromes combined with various chronic neurological pathologies and somatic disorders is emphasized. Using Neurobion in pain syndromes of various origin is provided as an example of including combined vitamin drug agents in comorbidities in neurology. We consider Neurobion to be an effective and safe combination drug agent which can be approved for administration as part of complex treatment regimen for patients with diseases of the peripheral and central nervous system.

Key words: patients with comorbidities, drug safety and efficacy, vitamin complexes, high-dose forms of B vitamins, Neurobion.