

Н.А. Кравчун, д.м.н., завідувача відомом фармакотерапії ендокринних захворювань, В.В. Липсон, д.х.н., завідувача відомом медичинської хімії, В.В. Полторак, д.м.н., професор, завідувача відомом експериментальної ендокринології ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України», г. Харків

Фармакокінетическіе і фармакодинаміческіе аспекти інноваційних комплексних препаратів вітамінів групи В

На сьогоднішній день неврологіческіе захворювання займають одне із ведучих місць в структурі загальної захворюваності населення. Пораження нервної системи являються одними із найбільш частих ускладнень і у боліх сахарним діабетом (СД). Діабетическа полінейропатія (ДП) – розпространене ускладнення СД, проявлення которого корелюють с довготривалістю захворювання і віагемом пацієнтів. Данне ускладнення по своєї природі являється гетерогенним в зв'язі с тем, що поражає проксимальніе і дистальніе периферическіе сенсорніе і моторніе нерви, автономну нервную систему. Неврологіческіе ускладнення с одинаковою частотою зустрічаються при всіх типах СД [34].

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза поражения периферических нервов при СД в последние годы, до настоящего времени не разработан метод лечения, который стал бы золотым стандартом эффективности терапии ДП.

Первоочередной задачей предупреждения ДП является достижение состояния нормогликемии. При наличии функционально-органических изменений необходимо назначение препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития ДП. Особое место в патогенетической терапии ДП занимают комплексные витаминные препараты.

Нейротропные витамины, в частности витамин В₁, являются коферментами в различных биохимических реакциях, катализируют энергетические процессы в нервных клетках, препятствуют образованию конечных продуктов гликозилирования белков [9, 10]. Строение тиамина показано на рисунке 1.

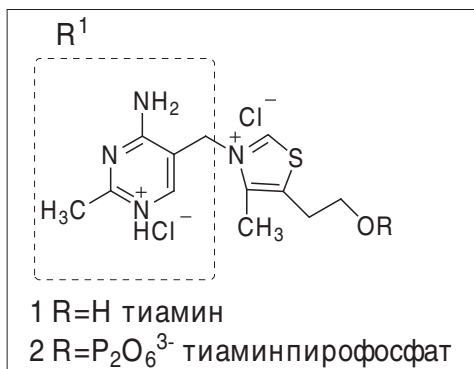


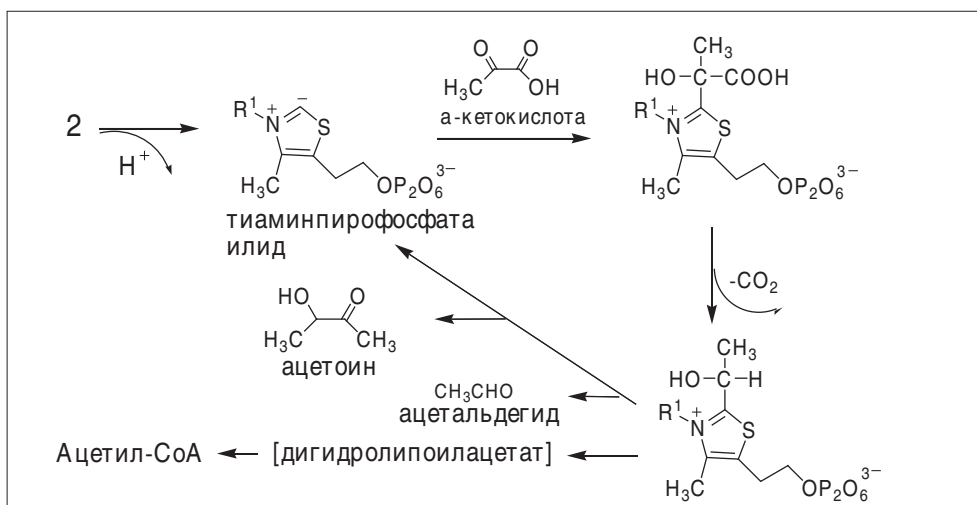
Рис. 1. Молекула тиаміна

Его синтезируют некоторые растения и микроорганизмы, но не животные. При поступлении в организм человека с пищей (дрожжи, злаковые, бобовые культуры, печень, нежирная свинина) тиамин абсорбируется из тонкого кишечника, при участии тиаминпирофосфатазы превращаясь в эфиры фосфорной кислоты, из которых физиологически значимым является только тиаминпирофосфат, моно- и трифосфаты неактивны. Пирофосфат выступает коферментом декарбоксилазы, катализирующих окислительное декарбоксилирование кетокислот

(пировиноградной, α-оксоглутаровой, α-оксоизовалериановой), а также транскетолазы, осуществляющей перенос ацильных остатков и участвующей в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Метаболический путь тиаминпирофосфата показан на рисунке 2 [1].

Дефосфорилирование тиаминпирофосфата осуществляется в почках. Период полупревращения составляет 0,35 ч. Накопления витамина В₁ в организме не происходит из-за его высокой водорастворимости. Из фармакологических свойств тиамина, непосредственно не связанных с его витаминной активностью, следует отметить способность оказывать влияние на проведение нервного возбуждения в синапсах. Как и другие соединения, содержащие четвертичные атомы азота, он обладает ганглиоблокирующими свойствами, хотя и выраженными в умеренной степени [2, 3].

При дефиците тиамина резко нарушается углеводный обмен, а затем и другие виды метаболизма. В крови и тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислоты. Гиповитаминоз тиамина приводит к развитию полиневритов, мышечной слабости, нарушению чувствительности, парезам и параличам, нарушаются также функции сердечно-сосудистой системы. Суточная потребность здорового организма в тиамине составляет 2 мг. Однако эта доза не является терапевтической для пациентов, страдающих нейропатиями (диабетической (ДН), алкогольной и др.). Выраженный анальгетический эффект наблюдается при применении доз, в десятки раз превосходящих физиологические. При лечении таких проявлений ДН, как хронический болевой синдром при дистальной ДН, положительный результат достигается только при парентеральном введении витамина В₁ в высоких дозах, а не при пероральном применении его водорастворимых форм [3-6]. Причина состоит в том, что водорастворимые формы тиамина при их пероральном введении не позволяют достичь терапевтических концентраций этого вещества в клетках, так как из кишечника его всасывание лимитировано. Абсорбция витамина В₁ происходит путем активного транспорта только в верхних



отделах тонкого кишечника при низких значениях pH. Транспортные системы, переносящие это вещество через клеточные мембраны против градиента концентрации, способны к насыщению. В нижних отделах кишечника такие системы переноса практически отсутствуют, к тому же при увеличении основности среды (pH >5)

в сложноструктурированном исследовании [11] со сменой принимаемого группой из семи добровольцев препарата были проверены характеристики биодоступности трех производных витамина В₁: бенфотиамин, фурсультиамин (тиаминтетрагидрофурулдисульфида) и тиаминдисульфида. После приема одного из

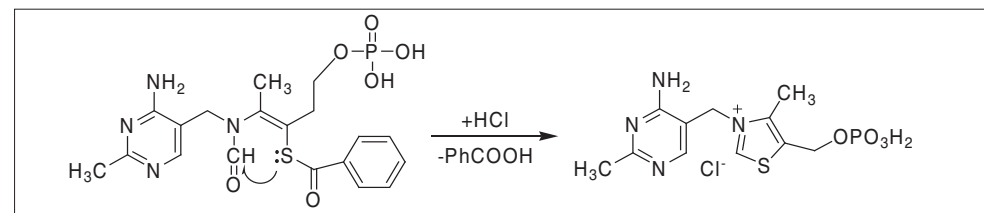


Рис. 3. Превращение бенфотиаміна в тиамин

происходит разрушение тиамина [1, 7]. Абсорбируется только 5% от введенной перорально терапевтической дозы и 1,5% от поступающего с пищей водорастворимого витамина В₁ [8, 9].

Проблема повышения биодоступности тиамина при его пероральном поступлении в организм решена путем создания стабильных жирорастворимых аллйтиаминов. Одной из таких липофильных форм является S-бензоильное производное – бенфотиамин. Он обладает 100% биодоступностью при пероральном введении, так как абсорбируется путем пассивной диффузии и обеспечивает высокий уровень внутриклеточной концентрации витамина В₁, высвобождающегося из его провитаминовой формы в результате дебензоилирования и гетероциклизации [7, 10].

О том, что из всех известных способов модификации структуры тиамина, проведенных с целью повышения его кишечной абсорбции, бензоилирование оказалось наиболее удачным, свидетельствует ряд источников [7, 11]. Так,

испытуемых препаратов в дозе 100 мг проводился мониторинг концентрации тиамина в крови в течение 10 ч. Уровень содержания витамина В₁ устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве критериев биодоступности использовали максимальную концентрацию тиамина (C_{max}) в плазме и гемолизате, время до ее достижения (t_{max}), площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC), а также показатели выведения тиамина с мочой в течение 24 ч. Дополнительно в качестве характеристик клеточной доступности витамина В₁ определяли показатели активности эритроцитарной транскетолазы и коэффициент активности α_этк. На рисунке 4 приведены средние значения концентрации тиамина в плазме крови 7 добровольцев. Рассчитанные биокинетические показатели представлены в таблице.

При приеме бенфотиамин нарастание концентрации витамина В₁ в плазме происходило быстрее и достижение C_{max}

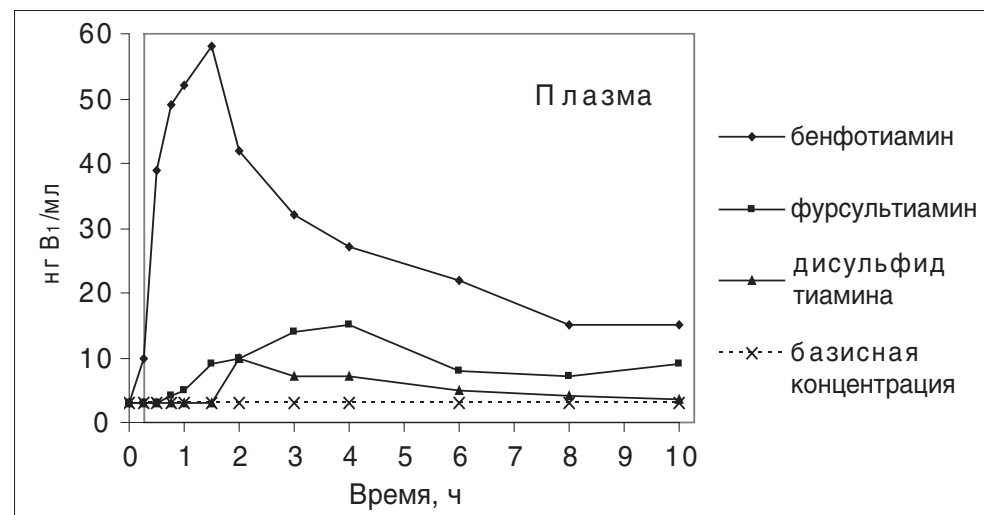


Рис. 4. Средние показатели уровня концентрации тиаміна в плазме крови после приема трех липофильных производных вітаміна В₁

Таблица. Биокинетические показатели, полученные в результате анализа гемолизата и плазмы крови семи добровольцев									
	Препарат	Гемолизат			p*	Плазма			p*
		x	CO	95% ДИ		x	CO	95% ДИ	
AUC ₀₋₁₀ (нгВ ₁ /млхч)	Бенфотиамин	615,2	219,5	412,2-818,2	s ¹	223	101,4	129,2-316,8	s ¹
	Фурсультиамин	306	182,2	137,5-474,5	s ²	55,3	39,3	19,0-91,6	s ³
	Дисульфид тиаміна	55,7	21,5	35,8-75,5	s ³	23,9	13,3	11,6-36,2	ns ²
C _{max} (нгВ ₁ /мл)	Бенфотиамин	145,6	48,7	100,6-90,7	s ¹	69	18,8	52,4-85,7	s ¹
	Фурсультиамин	88,7	35,1	56,2-121,2	s ²	22,5	12,8	10,6-34,4	s ³
	Дисульфид тиаміна	34,6	4,6	30,3-38,9	s ³	11,6	6,3	5,9-17,4	ns ²
t _{max} (ч)	Бенфотиамин	1,2	0,5	0,7-1,7	s ¹	1	0,4	0,7-1,4	s ¹
	Фурсультиамин	4,9	2,5	2,6-7,2	s ³	5,3	3,3	2,3-8,3	s ³
	Дисульфид тиаміна	3,3	1,5	1,9-4,7	ns ²	1,9	0,5	1,4-2,4	ns ²

*p ≤ 0,05 (ANOVA, анализ Линка-Воллеса), s – значимый, ns – не значимый, сравнение результатов в случаях приема пар 1-бенфотиамин/фурсультиамин, 2 – фурсультиамин/дисульфид, 3 – бенфотиамин/дисульфид.
x – среднее арифметическое, стандартное отклонение (CO), 95% доверительный интервал (95% ДИ)

наблюдалось раніше, ніж в випадках приєма фуросультіаміна і дисульфіда. Значення показателя AUC при приємї бенфотіаміна в плазмі крові превосходило значення, определенне для фуросультіаміна, більш ніж в 4 рази, а значення C_{max} більш ніж в 3 рази. Найменша біодоступність отмечена у тиаміндисульфіда. Значення AUC і C_{max} в плазмі склали лиш 11-17% в порівнянні со значеннями, полученними при приємї бенфотіаміна. Середня продовжителітьність періода полувиведення $t_{1/2}$ из плазми склали 3,6 ч при приємї бенфотіаміна, а при приємї фуросультіаміна і тиаміндисульфіда – 2,6 ч.

Уровень тиаміна, определенний методом ферментного аналізу, у всіх добровольців был достаточним как перед началом експеримента, так і спустя 8 ч после приєма препаратів, значення $1,01 < \alpha_{ЭТК} < 1,04$. Вне зависимости от значення $\alpha_{ЭТК}$ отмечено значительное повышение абсолютной активності транскетолазы после приєма бенфотіаміна і фуросультіаміна [11].

Способность бенфотіаміна стимулировать транскетолазу в десять раз выше водорастворимых соединений тиаміна [6, 12]. Первоначально было показано, что бенфотіамін блокує три пути повреждения клеток при сахарном диабеті: путь активации протеинкиназы С, путь образования продуктов неэнзиматического гликозилирования белков и глюкозаминный путь [13]. Позже установлено блокующее действие бенфотіаміна на четвертый путь – полиоловый [6, 14]. Таким образом, преимуществом этой формы витамина В₁ по сравнению с другими пероральными средствами патогенетической терапии СД, влияющими только на одно из альтернативных направлений метаболизма глюкозы, является его способность оказывать воздействие на все четыре пути [6, 13-15].

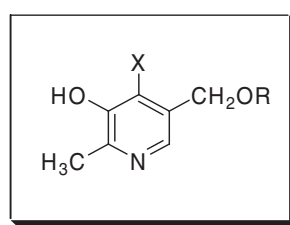
Среди используемых в Украине витаминных средств бенфотіамін представлен только препаратом Мильгамма® таблетки.

Под названием витамин В₆ (пиридоксин) известны три производных пиридина: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин (рис. 5).

Активными формами являются пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксаминфосфат, выступающие в качестве кофакторов или простетических групп ферментов, регулирующих процессы азотистого обмена: трансаминирование, дезаминирование и декарбоксилирование аминокислот, метаболизм триптофана, гистамина, серосодержащих аминокислот и гидроксиаминокислот. Реакции происходят путем обратимого образования азометинов (оснований Шиффа) со специфической для каждого фермента аминокислотой. Стабилизации азометинов способствуют ионы металлов Me^{2+} (рис. 6).

При разрыве связи «а» наблюдается декарбоксилирование аминокислот, например превращение гистидина в гистамин. Расщепление связи «б» ведет к рацемизации (l-аланин → d-аланин) или превращению α -кетокислот при участии аминотрансфераз (α -кетоглутарат + аланин → глутамат + пируват). И наконец, реакции альдольного типа (серин → глицин + формальдегид) происходят при разрыве связи «с» [1].

Содержится витамин В₆ в продуктах растительного и животного происхождения (неочищенных зернах злаковых культур, овощах, мясе, рыбе, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке). Суточная потребность в пиридоксине для взрослых составляет 2 мг. Недостаточность пиридоксина приводит к дерматитам, судорогам, периферическим невритам [16-18].



пиридоксин: $X=CH_2OH$
 $R=H$
 пиридоксаль: $X=CHO$
 $R=H$
 пиридоксамин: $X=CH_2NH_2$
 $R=H$
 пиридоксаминфосфат: $X=CH_2NH_2$
 $R=H_2PO_3^-$

Рис. 5. Пиридиновые производные

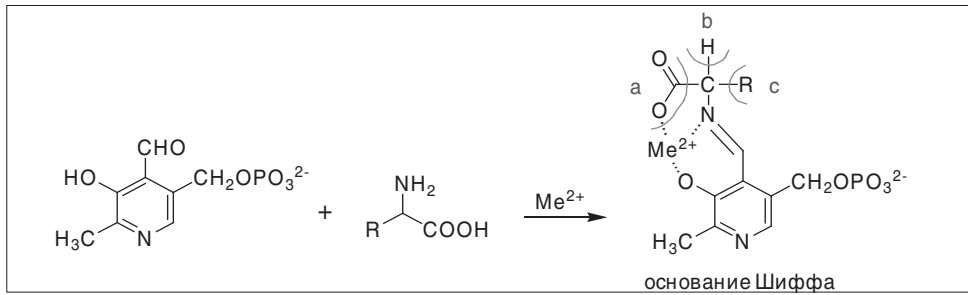


Рис. 6. Стабилизация оснований Шиффа при участии ионов металлов

Бенфотіамін в дозі 100 мг і пиридоксин в дозі 100 мг содержатся в комбинированном препарате Мильгамма® таблетки («Вьорваг Фарма»). Назначается этот препарат по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Курс лечения составляет не менее 1 мес и определяется индивидуально. В тяжелых случаях и при выраженном болевом синдроме лечение начинают с инъекционной формы препарата. В 2 мл Мильгамма® раствор содержится 100 мг тиаміна гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг лидокаина гидрохлорида.

Основной структуры входящего в состав препарата Мильгамма® раствор витамина В₁₂ (цианокобаламина) является ядро коррина, содержащее координационно связанный ион Co^{3+} .

Продолжение на стр. 58.

МІЛЬГАМА®

ПРОРИВ В ЛІКУВАННІ НЕЙРОТРОПНИМИ ЗАСОБАМИ

на 100%

Ендокринологія:

- патогенетична терапія та профілактика ускладнень цукрового діабету

Неврологія:

- неврит
- невралгія
- полінейропатія різного генезу
- міалгія
- корінцеві синдроми
- ретробульбарний неврит
- герпетичні ураження
- парез лицьового нерва
- системні неврологічні захворювання внаслідок дефіциту вітамінів групи В

Гастроентерологія:

- порушення абсорбції вітамінів при різних захворюваннях органів ШКТ

Травматологія:

- патологія опорно-рухового апарату

Мильгамма®
 Milgamma®
 5 ампул по 2 мл
 Стерильно!

МІЛЬГАМА®
 Milgamma®
 Розчин для внутрішньочеревної ін'єкції

МІЛЬГАМА®
 Milgamma®
 60 ТАБЛЕТОК

МІЛЬГАМА®
 Milgamma®
 30 ТАБЛЕТОК

БЕНФОТІАМІН
 Інші сполуки тіаміну

ТАБЛЕТКИ З БЕНФОТІАМІНОМ

WÖRWAG PHARMA

Представництво компанії
 «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина
 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62
 E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
 www.woerwagpharma.kiev.ua

Н.А. Кравчун, д.м.н., завідувача відділом фармакотерапії ендокринних захворювань, **В.В. Липсон**, д.х.н., завідувача відділом медичної хімії, **В.В. Полторак**, д.м.н., професор, завідувача відділом експериментальної ендокринології ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України», г. Харків

Фармакокінетическіе і фармакодинаміческіе аспекти інноваційних комплексних препаратів вітамінів групи В

Продолжение. Начало на стр. 56.

В организме цианокобаламин превращается в активную коферментную форму — аденозилкобаламин. Синтезируется витамин В₁₂ только микроорганизмами, в том числе и образующими микрофлору кишечника человека. Однако для баланса витамина В₁₂ это не имеет особого значения, так как синтез осуществляется в толстом кишечнике, а всасывание — в тонком после его взаимодействия в желудке со специфическим гликопротеином (внутренний фактор Кастла), обеспечивающим абсорбцию. Если по каким-либо причинам его секреция снижена (в результате резекции желудка), В₁₂ следует вводить парентерально [2]. В плазме витамин находится в связанном с белками состоянии. В больших количествах депонируется в печени, почках, стенках кишечника [1, 19]. В связи с этим длительное (более 1 мес) применение больших доз цианокобаламина нецелесообразно.

Основная функция активных коферментных форм витамина В₁₂ — перенос метильных групп (трансметилирование) и водородов, благодаря чему он оказывает влияние на белковый обмен. Участвует в синтезе холина, метионина, креатинина, дезоксирибонуклеотидов. Витамин В₁₂ необходим для процесса кроветворения (противоанемическое, эритропоэтическое, гемопоэтическое действие), активации свертывающей системы крови, образования эпителиальных клеток, функционирования нервной системы (участвует в образовании миелина), роста и процессов регенерации тканей. В высоких дозах цианокобаламин повышает тромбопластическую активность и активность протромбина. Это еще одна из причин, по которым длительное (более 1 мес) применение витамина В₁₂ не рекомендуется [2, 19, 20].

Одной из отличительных особенностей комплексного препарата Мильгамма® инъекции является наличие в его составе анестетика лидокаина.

Лидокаин (2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидида гидрохлорид), входящий в состав препарата, снижает интенсивность болевых ощущений в месте инъекций, что повышает комплаенс пациентов к терапии.

Известно, что наряду с обезболивающим действием лидокаин обладает выраженным антиаритмическим эффектом (IV подгруппа противоритмических средств), обусловленным его мембраностабилизирующими свойствами. Он выступает как блокатор Na⁺-каналов мембран нервных волокон в миокарде, в частности волокон Пуркинье [2]. Для достижения быстрого антиаритмического эффекта его вводят внутривенно (дробно или путем постоянной инфузии) в дозе 1-2 мг на 1 кг массы тела пациента со скоростью, не превышающей 4 мг/мин, или внутримышечно, из расчета 4,3 мг на 1 кг массы тела, с возможным повторным введением через 60-90 мин после первой инъекции [21, 22]. Максимальная доза лидокаина, поступающего внутривенно, составляет 200-300 мг в течение 1 ч [22]. Таким образом, общее количество препарата, которое попадает в системный кровоток, при любом из указанных способов введения на порядок выше, чем содержится в лекарственной форме раствора Мильгамма®. Следовательно, наступление каких-либо иных специфических эффектов лидокаина, кроме местноанестезирующего, в случае применения препарата Мильгамма® раствор маловероятно.

Фармакокинетика лидокаина характеризуется следующими показателями. Максимальная концентрация в плазме при внутримышечном введении препарата регистрируется через 10 мин, а при внутривенном введении — через 45-90 с, при этом продолжительность действия составляет 10-20 мин. Допустимая концентрация лидокаина в плазме — 1-5 мкг/мл. Известны следующие метаболиты лидокаина, выявленные в эксперименте и в клинических условиях [1] (рис. 7).

Лидокаин совместим с амиофиллином, амиодароном гидрохлоридом, хлоридом кальция, хлорамфениколом натрия сульфидом, циметидином гидрохлоридом, ципрофлоксацином, дексаметазоном натрия фосфатом, дигоксином, добутамином гидрохлоридом, дофамина гидрохлоридом, эфидрина сульфатом, фуросемидом, гепарином натрия, нитроглицерином, пенициллином G калиевой солью, фенобарбиталом, калия хлоридом, ранитидином гидрохлоридом, теofilлином, верапамилом гидрохлоридом, витаминами группы В и аскорбиновой кислотой [23, 24].

В качестве вспомогательных веществ в состав инъекционной формы препарата Мильгамма® входят бензиловый спирт, натрия полифосфат, калия гексацианоферрат (III), натрия гидроксид и вода как растворитель. Они служат для стабилизации раствора. Тиамин сохраняет свою структуру только при низких значениях pH — 2,7-3,6, пиридоксин — при pH 2,5-3,5. Необходимую кислотность среды обеспечивают натрия полифосфат и натрия гидроксид. Бензиловый спирт является консервантом, широко применяемым в производстве инъекционных форм витаминов; он обладает слабовыраженными

местноанестезирующими свойствами [1]. Существуют данные о том, что ион Со³⁺, входящий в состав цианокобаламина, способствует распаду тиамина и пиридоксина [2]. Для сохранения структуры витамина В₁₂, предотвращения образования оксикобаламина, а также выхода иона Со³⁺ из внутренней сферы комплекса необходимо создать «депо» цианид-ионов. Источником CN- ионов, как правило, является калия цианид или калия гексацианоферрат (III).

В состав препарата Мильгамма® раствор входит калия гексацианоферрат (III). Он становится источником CN-ионов в случае повышения pH среды при воздействии света. Эти превращения носят обратимый характер, и избыточного накопления цианид-ионов в растворе при соблюдении условий хранения не наблюдается.

Преимуществами калия гексацианоферрата (III) по сравнению с калия цианидом является способность выполнять роль «депо», а не постоянного источника CN-ионов, меньшая токсичность (цианид калия в 1700 раз более токсичен) и большая стабильность [25, 26].

Таким образом, инъекционная и таблетированная формы Мильгамма® являются уникальными препаратами для лечения патологий, связанных с повреждением нервной системы, имеют хороший профиль безопасности.

При болевой форме ДН применяется следующая схема лечения: Мильгамма® раствор по 2 мл 1 р/день внутримышечно курсом 10-15 дней, а в дальнейшем переходят на пероральный прием таблетированной формы препарата Мильгамма®.

Данные значительного количества публикаций [14, 27-31] свидетельствуют о позитивном влиянии на субъективные и объективные клинические показатели у

больных с ДН, выраженной антиоксидантной активности, уменьшении эндотелиальной дисфункции. Тем самым подтверждается эффективность препарата Мильгамма® таблетки как лекарственного средства новой группы (активатора транскатализы) в патогенетически обоснованной терапии ДН.

Литература

- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed. — Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 1995. — 980 p.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
- Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues // Cell. Mol. Neurobiol. — 2008. — Vol. 28, N 7. — P 923-931.
- Kril J.J. Neuropathology of thiamine deficiency disorders // Metabolism Brain Disease. — 2005. — Vol. 11, N 1. — P 9-17.
- Gibson G.E., Blass J.P. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration // Antioxid. Redox Signal. — 2007. — Vol. 9, N 10. — P 1605-1619.
- Кравчун Н.А., Казаков А.В. Особенности терапии диабетической полинейропатии (обзор литературы) // Междунар. Эндокринологич. Журн. — 2007. — № 3(9). — С. 88-91.
- Bitsch R., Wolf M., Moller J. et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamine derivative // Ann. Nutr. Metab. — 1991. — Vol. 35. — P 292-296.
- Вертин А.Л., Городецкий В.В. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов Мильгамма® и Бенфогамма в лечении диабетической нейропатии // Фарматека. — 2009, № 7. — С. 18-21.
- Woelk H. et al.: Benfotiamine in the treatment of alcoholic polyneuropathy (BAP-I-Study). Alc. & Alcoholism 33/6 (1998) 631-635.
- Federlin K.F., Starcke H.H.G. Benfotiamin in der Behandlung der diabetischen Neuropathie // J. Pharmacol. Und Ther. — 1998. — Vol. 2, N 7. — S. 36-42.
- Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 36, N 4. — P 216-221.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications // A Unifying Mechanism Diabetes. — 2005. — Vol. 54, N 6. — P 1615-1625.
- Hammes H.P., Du X., Edestein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. — 2003. — Vol. 9. — P 294-299.
- Bretzel R.G., Federlin K.F. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products peripheral nerves in diabetic rats // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2001. — Vol. 109, N 6. — P 330-336.
- Малый В.Д. Бенфотиамин: вчера, сегодня, завтра // Междунар. Неврологич. Журн. — 2006. — № 2 (6). — С. 41-46.
- Clayton P.T. B(6)-responsive disorders: A model of vitamin dependency // J. Inher. Metab. Dis. — 2006. — Vol. 29, N 2-3. — P 317-326.
- Wilson R.G., Davis R.E. Clinical chemistry of vitamin B6 // Adv. Clin. Chem. — 1983. — N 23. — P 1-68.
- Scott K., Zeris S., Kothari M.J. Elevated B6 levels and peripheral neuropathies // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. — 2008. — Vol. 28, N 5. — P 219-223.
- Markle H.V. Cobalamin // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. — 1996. — Vol. 44, N 4. — P 247-256.
- Diaz D.E., Tuesta A.M., Ribo M.D., Belinchon O., Marchena P.J., Bruscas M.J., Val. E., Cortes A., Nieto J.A. Low levels of vitamin B12 and venous thromboembolic disease in elderly men // J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 258, N 3. — P 244-249.
- American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 6: advanced cardiovascular life support // Circulation. — 2000. — Vol. 102, Suppl. 1. — P 86-171.
- The American Heart Association. Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care // Circulation. — 2005. — Vol. 112, Suppl. IV. — P 1-211.
- AHFS Drug information 2003. McEvoy G.K., ed. Lidocaine Hydrochloride. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2003. — P 1547-1551.
- Trissel L.A. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2007. — P 1001-1012.
- ГОСТ 12.1.005-88. Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. — М.: Госкомстандарт, 1988. — С. 35.
- Беспамятнов Г.П., Кротов Ю.А. Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде. Справочник. — Л.: Химия, 1985. — С. 52.
- Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. Diabetic Neuropathies // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P 956-962.
- Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study) // Int. J. Clin. Pharm. Ther. — 2005. — Vol. 43, N 2. — P 71-77.
- Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // Pain. — 2005. — Vol. 114, N 1-2. — P 266-277.
- Зуев К. Знеболююча дія нейротропних вітамінів // НМТ. — 2006. — № 6. — С. 24-26.
- Малый В., Оржешковский В. Эффективность комбинированного препарата Мильгамма у комплексном лечении вертеброгенного бокового синдрома // Ліки України. — 2005. — № 12. — С. 101.
- Кравчун Н.А. Диабетическая полинейропатия. // Рациональна фармакотерапія. — 2008 — № 2 (07). — С. 14-19.

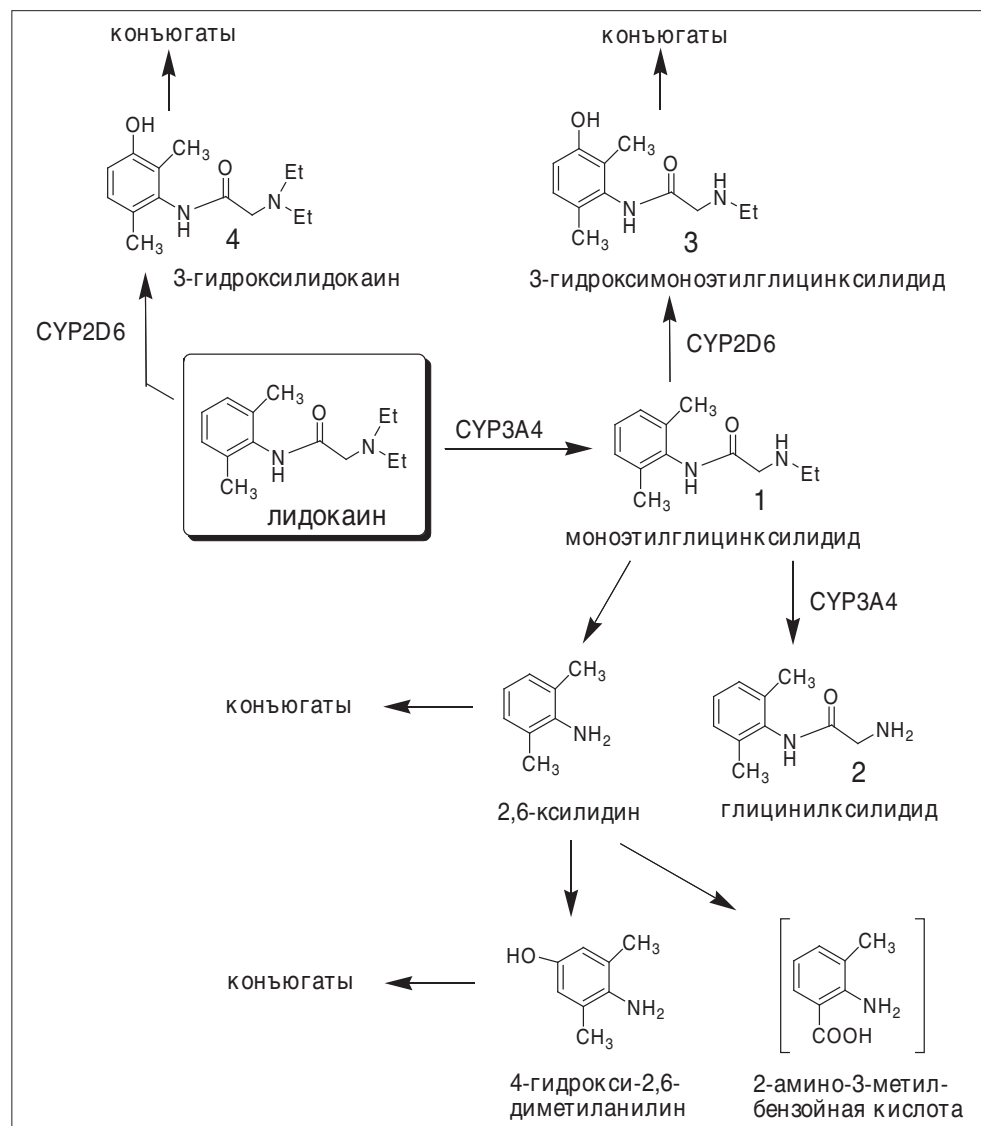


Рис. 7. Метаболіти лідокаїна