

В.И. Мамчур, д.м.н., профессор; А.Г. Родинский, д.м.н., профессор; С.Н. Дронов, к.м.н.; А.Э. Левых, Днепропетровская государственная медицинская академия

## В-энзимовитаминная терапия при нейропатической боли

Основой современного прогресса в неврологической практике является решение проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии. Огромный арсенал новых препаратов и лекарственных форм, создание медикаментозных средств новых поколений значительно затрудняют выбор адекватного инструмента лечения конкретной патологии у отдельного больного. В результате довольно часты случаи одновременного назначения больному нескольких препаратов различных групп с разными механизмами действия, что обуславливает ряд отрицательных моментов: ухудшение контролируемости клинического ответа, вероятность потенцирования известных побочных эффектов отдельных средств и возникновение новых, сложность подбора адекватного дозового режима для каждого препарата, значительное удорожание курса лечения.

Результатом попыток оптимизации фармакотерапии неврологических заболеваний явилось создание комбинированных лекарственных средств, содержащих несколько компонентов с различным механизмом действия. Идея комбинации в одной лекарственной форме двух и более ингредиентов и разработка технологий ее реализации явились важным этапом прогресса клинической фармакологии последних десятилетий. В частности, заслуженную популярность завоевали комбинированные препараты нестероидных противовоспалительных препаратов, антигипертензивных средств, витаминные комплексы.

В последнее время в структуре современной неврологической патологии одной из актуальнейших проблем становятся полинейропатии, которые характеризуются диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов и занимают ведущее место среди неврологических осложнений соматических заболеваний. Одним из их основных клинических проявлений является нейропатический болевой синдром — боль, возникающая вследствие первичного повреждения или дисфункции нервной системы и имеющая следующую распространенность в популяции больных:

- диабетическая полинейропатия — 11-20%;
- повреждение спинного мозга — 50-65%;
- сирингомиелия — 70%;
- рассеянный склероз — 14-28%;
- постгерпетическая невралгия — 15-70%;
- мозговой инсульт — 8%;
- боль в спине — 7-28%.

Патофизиологической основой нейропатических болевых синдромов являются нарушения генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга.

Генерация импульсов в поврежденных периферических нервах в виде эктопических разрядов (потенциалов действия чрезвычайно высокой амплитуды) является одним из механизмов формирования нейропатической боли. Эти разряды возникают вследствие увеличения количества и изменения структуры натриевых каналов на мембране нервных волокон. Увеличение количества натриевых каналов приводит к чрезмерному поступлению ионов  $Na^+$  внутрь аксона, вследствие чего и возникает эктопический разряд. Как правило, изменение структуры и количества натриевых каналов приводит к чрезмерному поступлению ионов  $Na^+$  внутрь аксона, вследствие чего и возникает эктопический разряд. Как правило, изменение структуры и количества натриевых каналов приводит к чрезмерному поступлению ионов  $Na^+$  внутрь аксона, вследствие чего и возникает эктопический разряд.

В норме проведение ноцицептивной афферентации в задних рогах спинного мозга подавляется тормозными интернейронами, которые активируются  $A_\beta$ -волоконными, проводящими неболевую импульсацию (рис.). Кроме того, возбуждение ноцицептивных С-афферентов также может активировать тормозные интернейроны, подавляя возбудимость ноцицептивных нейронов. Повреждение периферических нервных волокон сопровождается гибелью тормозных интернейронов, осуществляющих локальное и нисходящее торможение (на рисунке обозначено пунктиром) ноцицептивных

клетках спинномозговых узлов, связанных с поврежденными аксонами. Эктопические разряды, возникающие в этих зонах, могут возбуждать соседние волокна, вызывая перекрестное (эфаптическое) возбуждение и усиливая афферентный ноцицептивный поток.

Возникшая в результате повреждения нервных волокон длительная активность в ноцицепторах становится самостоятельным патогенным фактором. Из периферических окончаний С-ноцицепторов в ткани выделяются нейрокинины, которые способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов медиаторов воспаления.

Повреждение периферических нервов или ноцицептивных структур спинного или головного мозга приводит к нарушению механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в ЦНС и изменяет характер взаимодействия ноцицептивных структур между собой. Развитие нейрогенного болевого синдрома сопровождается увеличением возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, в таламических ядрах, сенсомоторной коре больших полушарий. Одновременно с повышением возбудимости нейронов повреждение периферических нервов приводит к гибели части ноцицептивных нейронов и тормозных интернейронов в структурах спинного и головного мозга. Гибель нейронов в этих условиях обусловлена чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, обладающих в избыточной концентрации цитотоксическим действием. Гибель нейронов вследствие «глутаматного удара» наблюдается не только в задних рогах спинного мозга, но и в ядрах зрительных бугров и сенсомоторной коре больших полушарий. Последующее замещение погибших нейронов клетками глии способствует возникновению устойчивой деполяризации сохранившихся нейронов и повышению их возбудимости. С гибелью тормозных интернейронов связывают дефицит опиоидного, глицинового и ГАМК-эргического торможения, в результате чего происходит растормаживание нейронов и формируется длительная самоподдерживающаяся активность.

В норме проведение ноцицептивной афферентации в задних рогах спинного мозга подавляется тормозными интернейронами, которые активируются  $A_\beta$ -волоконными, проводящими неболевую импульсацию (рис.). Кроме того, возбуждение ноцицептивных С-афферентов также может активировать тормозные интернейроны, подавляя возбудимость ноцицептивных нейронов. Повреждение периферических нервных волокон сопровождается гибелью тормозных интернейронов, осуществляющих локальное и нисходящее торможение (на рисунке обозначено пунктиром) ноцицептивных

нейронов в задних рогах спинного мозга, и формированием прямых контактов тактильных афферентов ( $A_\beta$ -волокно) с ноцицептивными нейронами, что приводит к повышению возбудимости ноцицептивных нейронов и возможности их активации тактильными стимулами.

Контроль за проведением ноцицептивных импульсов в ЦНС со стороны антиноцицептивных структур головного мозга при нейропатических болевых синдромах становится неэффективным. В этих условиях снижается обезболивающий потенциал центральных анальгетиков, поэтому для лечения таких болевых синдромов необходимы средства, обеспечивающие подавление патологической активности в периферических ноцицепторах и гипервозбудимых нейронах ЦНС.

Особую роль в развитии нейропатического болевого синдрома играют осложнения диабета — одного из самых распространенных заболеваний современности. По оценкам ВОЗ, более 180 млн человек в мире больны диабетом, и к 2030 г. эта цифра может удвоиться. Диабетическая полинейропатия затрагивает более 50% больных диабетом [6]. Как правило, клинические симптомы развиваются спустя 5-10 лет от начала основного заболевания, считается, что не менее чем у 10% пациентов сахарный диабет и верифицируется только после манифестации нейропатии.

Сегодня достижение стабильной нормогликемии является первым этапом в лечении диабетической нейропатии, который имеет огромное значение, что подтверждается сопоставимостью частоты развития нейропатий у больных сахарным диабетом. Так, в исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) было показано, что адекватный гликемический контроль приводил

к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у пациентов с недавно выявленной полинейропатией на фоне стабильного гликемического контроля отмечался регресс клинических симптомов.

Помимо борьбы с гипергликемией, многие авторы связывают определенные перспективы в лечении диабетической нейропатии с проведением профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани. Собственно метаболическая терапия предполагает применение препаратов, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма и обладающих первично метаболическим действием, то есть влияющих на гомеостаз, непосредственно включаясь в биохимические процессы в качестве субстратов, коферментов, кофакторов или других участников метаболизма, а не через регулирующие механизмы, как абсолютное большинство лекарств. Обычно метаболические препараты имеют вспомогательное значение, но при нейропатиях их роль возрастает, поскольку нарушения метаболизма являются, в данном случае, важным звеном патогенеза. Таким образом, патогенетически обоснованным при лечении диабетической нейропатии является применение витаминов группы В благодаря их специфическому нейротропному действию. Витамины группы В широко назначают в качестве метаболической терапии с целью улучшения функции периферических вегетативных нервных волокон, замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болевого синдрома.

Не вызывает сомнения, что при недостатке витаминов группы В в организме необходимо восполнить их дефицит. Это связано с тем, что недостаток



В.И. Мамчур

Продолжение на стр. 4.

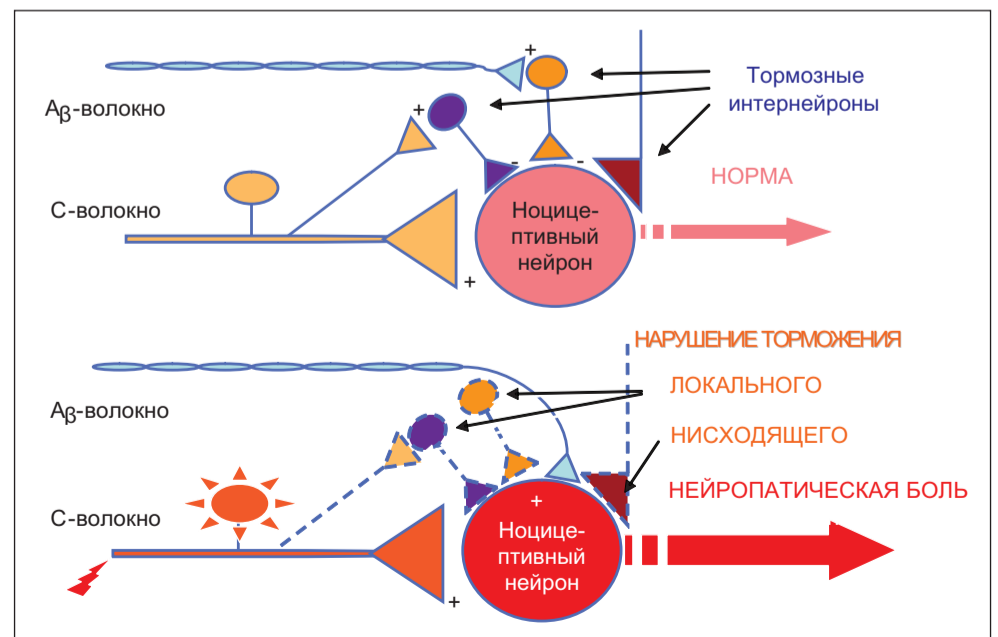


Рис. Нарушение механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах спинного мозга при нейрогенной боли

В.И. Мамчур, д.м.н., профессор; А.Г. Родинский, д.м.н., профессор; С.Н. Дронов, к.м.н.; А.Э. Левых, Днепропетровская государственная медицинская академия

## В-энзимовитаминная терапия при нейропатической боли

Продолжение. Начало на стр. 3.

основных витаминов группы В (тиамина – витамина В<sub>1</sub>, пиридоксина – витамина В<sub>6</sub>, кобаламина – витамина В<sub>12</sub>) приводит к развитию патологии периферической нервной системы. Однако витамины группы В могут назначаться и при отсутствии их дефицита в связи с активным участием этой группы витаминов в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы. Так, тиамин, локализуясь в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных проводников, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальной функции аксоплазматического тока. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах, кроме того, в последние годы показано, что витамин В<sub>6</sub> имеет антиоксидантное действие. Кобаламин влияет на мембранные липиды и участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. В этой связи данные витамины группы В часто называют нейротрофическими витаминами. При длительном приеме больших доз витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub> не развивается побочных эффектов со стороны нервной системы.

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) состоит из двух циклических систем – пиримидина и тиазола, – соединенных между собой метиленовой группой. Основной пул поступившего извне тиамина метаболизируется в печени с образованием ряда производных, в том числе 3-(2'-метил-4'-амино-5'-пиримидилметил)-4-метилтиазол-5-уксусной кислоты, 2-метил-4-амино-5-формиламино-метилпиримидина, 5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазола. Метаболизм тиамин продолжается при присоединении к нему остатка фосфорной кислоты, то есть фосфорилированием при участии фермента тиаминкиназы. В результате образуются биологически активные формы тиамин – тиаминмоно-, ди- и/или трифосфат (TMP, TDP, TPP). Именно в этих формах витамин В<sub>1</sub> осуществляет свою функцию в качестве коэнзима, участвуя в переносе двууглеродных фрагментов во внутриклеточных процессах.

### Нейротропные эффекты тиамин

- устраняет ацидоз, вызванный накоплением пировиноградной и молочной кислот, которые, раздражая действуя на рецепторы нервных окончаний, снижают болевой порог;
- является ингибитором фермента ацетилхолинэстеразы, расщепляющей медиатор ЦНС ацетилхолин;
- участвует в контроле транспорта ионов Na<sup>+</sup> через мембрану нейрона;
- предотвращает образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (AGE-продуктов) и снижает токсичность глюкозы при диабетической полинейропатии;
- улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию при гипергликемии, что способствует улучшению трофики нервов;
- посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт в нейронах;
- уменьшает перекисное окисление липидов, выраженность оксидативного стресса.

Витамин В<sub>6</sub> – групповое название трех производных пиримидина: пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина.

Активной формой витамина В<sub>6</sub> является пиридоксаль-5-фосфат (ПФ) – важная простатическая группа метаболита аминокислот. ПФ выступает в роли кофермента более чем в 100 ферментативных реакциях. Так, он служит кофактором для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен, и тесно связан с процессами синтеза и разрушения катехоламинов, гистамина, дофамина, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), превращения триптофана в никотиновую кислоту и серотонин.

Одним из проявлений дефицита пиридоксина является развитие периферических полиневритов, в основе которых лежат процессы демиелинизации нервных волокон, связанные с нарушением синтеза сфингомиелина, в котором ПФ участвует в качестве кофермента серинпальмитоилтрансферазы.

### Нейротропные эффекты пиридоксина

- участвует в синтезе нейромедиаторов центральной и периферической нервной системы, а также в биосинтезе миелиновой оболочки нервов;
- восстанавливает нарушенный синтез нейромедиаторов (прежде всего серотонина, а также норадреналина и ГАМК);
- активирует спинальные нисходящие тормозные серотонинергические пути антиноцицептивной системы, снижая болевую чувствительность;
- поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон;
- оказывает антиоксидантное действие.

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) – комплексное соединение, имеющее в основе цикл коррина и содержащее координационно связанный ион кобальта.

### Нейротропные эффекты цианокобаламина

- оказывает положительное влияние на регенерацию нервов, обеспечивая доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки;
- обладает выраженным липотропным действием, повышает потребление кислорода клетками;
- уменьшает высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалах ЦНС.

Наряду с описанными выше эффектами тиамину и пиридоксину может быть свойственно также антиноцицептивное действие. Такие исследования в большинстве случаев проводились в сочетании с цианокобаламином. Возможными точками приложения действия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых варьирует в результате влияния различных тканевых гормонов (например, брадикинина) и нейропептидов. Сенситивизация болевых рецепторов проявляется, например, воспалительной гипералгезией (повышенная болевая чувствительность). Здесь возможна взаимосвязь, так как недостаток и тиамин, и пиридоксина сопровождается симптомами воспаления кожи и слизистых оболочек.

Кроме того, в стволе головного мозга имеются несколько областей, которые через нисходящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон и таким образом вызывают

притупление болевой чувствительности. Это раскрывает новые возможности в лечении многих неврологических заболеваний – полинейропатий различного происхождения, невритов, невралгий, остеохондроза позвоночника, то есть тех заболеваний, основным симптомом которых является боль. По видимому, медиатором в данном случае выступает серотонин. В то время как ПФ участвует в синтезе серотонина в качестве кофермента, тиамин выполняет важную функцию при его депонировании и транспорте. Возможно, именно здесь находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамин и пиридоксина.

### Ферментные системы, в которых В-витамины выступают в качестве коэнзимов

В <sub>1</sub> – тиамин	В <sub>6</sub> – пиридоксин	В <sub>12</sub> – цианокобаламин
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пируватдегидрогеназа</li> <li>• α-кетоглутарат-дегидрогеназа</li> <li>• транскетолаза</li> <li>• дегидрогеназа α-кетокислот с разветвленной цепью</li> <li>• 2-гидроксицитанойл-КоА-лиаза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• аминотрансферазы (АсАТ, АлАТ, тирозин АТ и др.)</li> <li>• декарбоксилазы аминокислот (глицин-, глутамат-, гистидин-, тирозин-, ДОФА-, орнитин-декарбоксилазы)</li> <li>• треонинальдолаза</li> <li>• гликогенфосфориллаза</li> <li>• цистатионин-γ-синтаза</li> <li>• цистатионин-γ-лиаза и др.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метилмалонил-КоА-мутаза</li> <li>• 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза</li> </ul>

Высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на регенерацию нервов. Это доказано результатами одновременного применения тиамин, пиридоксина и кобаламина на экспериментальной модели аллергического неврита у кроликов. Неврологическая симптоматика при использовании этих препаратов проявлялась значительно позже и была значительно слабее, чем у контрольной группы [24]. Результаты указывали на то, что при этом стимулируется «восстановительный механизм». Свойство данной комбинации веществ основано на фармакологических эффектах, характерных для высоких доз этих витаминов, и не зависит от их дефицита. Возможно, В<sub>1</sub> посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот к клеточным мембранам и миелиновой оболочке.

D.S. Franca et al. отмечают ингибирование комбинацией витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> ноцицептивных ответов, вызванных формальдегидом, не меняющееся после введения налоксона. Выдвинуто предположение, что антиноцицептивный эффект витаминного комплекса может быть обусловлен подавлением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов. Во многих работах подчеркивается, что как комбинированное, так и раздельное применение витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> имеет анальгезирующий эффект. Показано, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных нейромедиаторов. Кроме того, в эксперименте обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге серого вещества спинного мозга, но и в зрительном бугре. В исследовании защитных рефлексов также выявлено, что этот витаминный комплекс способен усиливать антиноцицептивные эффекты неопиоидных анальгетиков.

Имеются сведения, что витамины группы В усиливают анальгезию в случае их одновременного применения с диклофенаком при острой боли в спине, что позволяет сократить сроки лечения и уменьшить дозу диклофенака, снизив таким образом риск побочных явлений.

Среди препаратов данной группы большое доверие у врачей завоевал Нейробион (Nuscomed, производится в Германии и Австрии). Нейробион – оригинальный комплексный препарат нейротропных витаминов группы В. Он применяется в 70 странах мира уже около 50 лет. Инъекционная форма Нейробиона является единственной в своей группе, официально разрешенной к применению даже у детей с 3 лет, что подчеркивает ее безопасность.

Авторами статьи проведена экспериментальная оценка влияния В-витаминного комплекса Нейробион на безусловно-рефлекторную деятельность, болевую чувствительность и биоэлектрическую активность мышц крыс в условиях диабетической, гипотиреоидной и алкогольной нейропатии. Показано, что курсовое введение препарата способствует устранению двигательного исследования сниженной амплитуды потенциала действия икроножных мышц и сокращению временных характеристик возникновения ее возбуждения, а также устранению гипералгезии, характеризующих основные проявления моделированного аллоксанового диабета, мерказолилового гипотиреоза и алкогольной нейропатии.

К настоящему времени комбинированные препараты витаминов группы В (преимущественно В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) заняли важное место в лечении различных поражений как центральной, так и периферической нервной системы. Это обусловлено их выраженным взаимодополняющим нейрометаболическим и нейротрофическим эффектом. Применение же высоких доз этих витаминов способствует достижению максимального нейропротективного эффекта. Вероятно, в этих дозах витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> могут рассматриваться уже как «новые» лекарственные средства. Скорее всего, в таких дозах эти препараты приобретают новые свойства, в том числе и способность уменьшать боль. Спектр нозологий, при которых целесообразно применять витамины группы В, видимо, будет значительно расширен. Некоторые из патологических состояний, при которых обсуждается возможная эффективность применения витаминов группы В, приведены в настоящем обзоре, но перечень заболеваний, при которых возможно эффективно использовать витамины группы В, должен быть значительно расширен.

Список литературы находится в редакции. 37