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

Сравнительный фармакологический анализ пероральных форм некоторых В-витаминных комплексов в условиях экспериментальных нейропатий

Полинейропатии – одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии, занимающая в ряду других заболеваний периферической нервной системы особое место. Полинейропатии вызывают сложный и вариабельный комплекс двигательных, сенсорных и вегетативных нарушений и имеют характерную динамику клинических проявлений, которая определяется не только особенностями их этиологии и патогенеза, но и закономерностями морфофункциональной организации периферической нервной системы.

Полинейропатия – системное заболевание периферической нервной системы, характеризующееся диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов.

Одним из основных клинических признаков полинейропатии является нейропатический болевой синдром, распространенность которого в популяции, согласно результатам различных по своему дизайну исследований, составляет 2-7%. Нейропатическая боль возникает в результате сложной перестройки различных отделов периферической нервной системы и ЦНС. На уровне периферического аппарата происходят снижение порога возбудимости и активация неактивных, «спящих» ноцицепторов (специализированных структур, обеспечивающих болевое восприятие). Значение имеют разрушение и последующее восстановление миелиновой оболочки нервных волокон; развитие новых атипично направленных отростков нейронов, формирующих активные синаптические связи с другими нейронами; активация симпатической нервной системы, вследствие чего некоторые синдромы нейропатической боли сопровождаются вегетативными и трофическими расстройствами.

Постоянная болевая импульсация приводит к сенситизации центральных нейронов, снижению порога возбудимости, повышению способности передавать информацию в головной мозг. В результате развития нейропатической боли происходит структурно-функциональная перестройка популяций нейронов коры теменных и теменно-височных областей больших полушарий головного мозга. В значительной степени этим обусловлены эмоциональная окраска болевых ощущений, особенности поведенческого ответа на нейропатическую боль.

Возникновение нейропатической боли происходит в условиях недостаточности противоболевой системы организма, которая в нормальных условиях обеспечивает торможение болевой импульсации.

Одним из механизмов формирования нейропатической боли является генерация импульсов в поврежденных периферических нервах в виде эктопических разрядов (потенциалов действия чрезвычайно высокой амплитуды). 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.

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 повышением

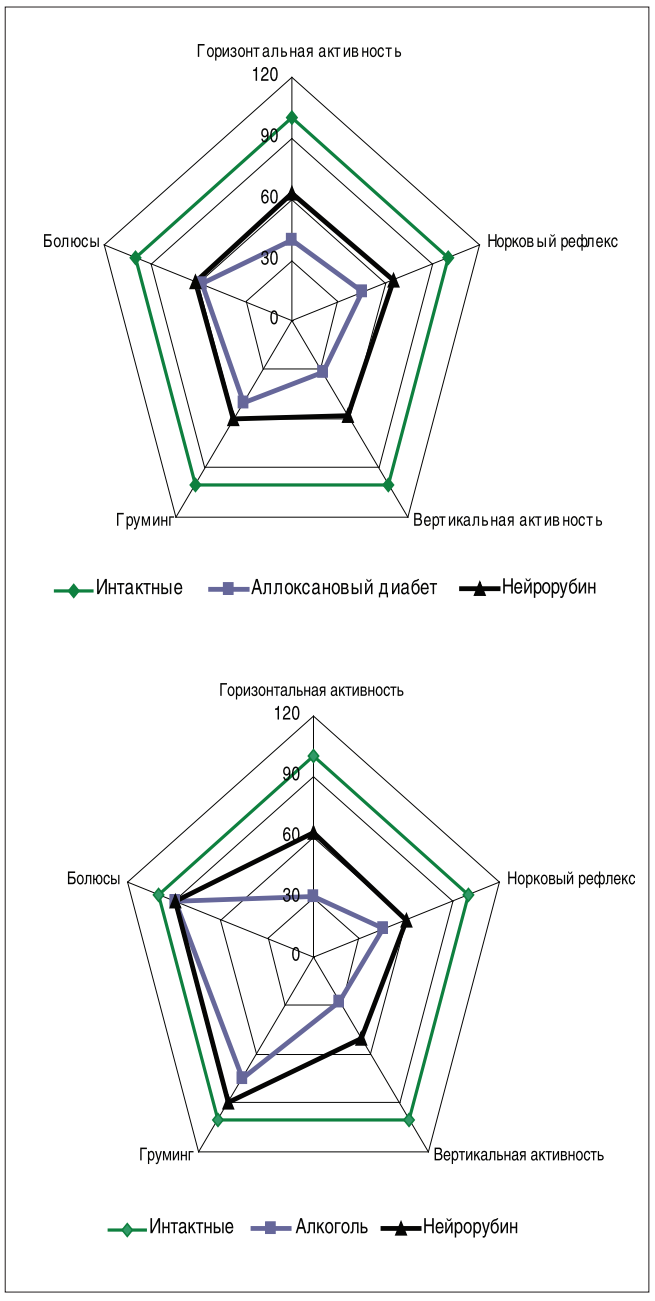


Рис. 1. Оценка показателей безусловно-рефлекторной деятельности крыс в тесте «открытое поле»

возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, таламических ядрах, сенсомоторной коре больших полушарий. Одновременно с этим повреждение периферических нервов приводит к гибели части ноцицептивных нейронов и тормозных интернейронов в структурах спинного и головного мозга. Это обусловлено чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, обладающих в избыточных концентрациях 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 самоподдерживающая активность.

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 аналгетиков, поэтому для лечения таких болевых синдромов необходимы средства, обеспечивающие подавление патологической активности в периферических ноцицепторах и гипервозбудимых нейронах ЦНС.

Определенные перспективы в лечении полинейропатий многие авторы связывают с проведением профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани. Собственно метаболическая терапия предполагает применение препаратов, содержащих вещества, которые свойственны внутренней среде организма и обладают первично метаболическим действием (то есть влияют 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 применяют как вспомогательные, но при нейропатиях их роль возрастает, поскольку нарушения метаболизма являются в данном случае важным звеном патогенеза.

С нашей точки зрения, при лечении нейропатий обоснованным является применение витаминов группы В благодаря их специфическому нейротропному действию. Эти витамины широко назначают в качестве метаболической терапии в целях улучшения функции периферических вегетативных нервных волокон, замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болевого синдрома. Витамины группы В обладают широким спектром фармакодинамических свойств, участвуют в качестве коферментных форм в большинстве обменных, в том числе энергообразующих, процессах; существенным образом влияют на функции нервной системы (обмен веществ, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения).

Так, тиамин, который локализуется в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на регенерацию поврежденных нервных проводников, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормального функционирования аксоплазматического тока. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах. Кроме того, в последние годы показано, что витамин B_6 имеет антиоксидантное действие. Кобаламин влияет на мембранные

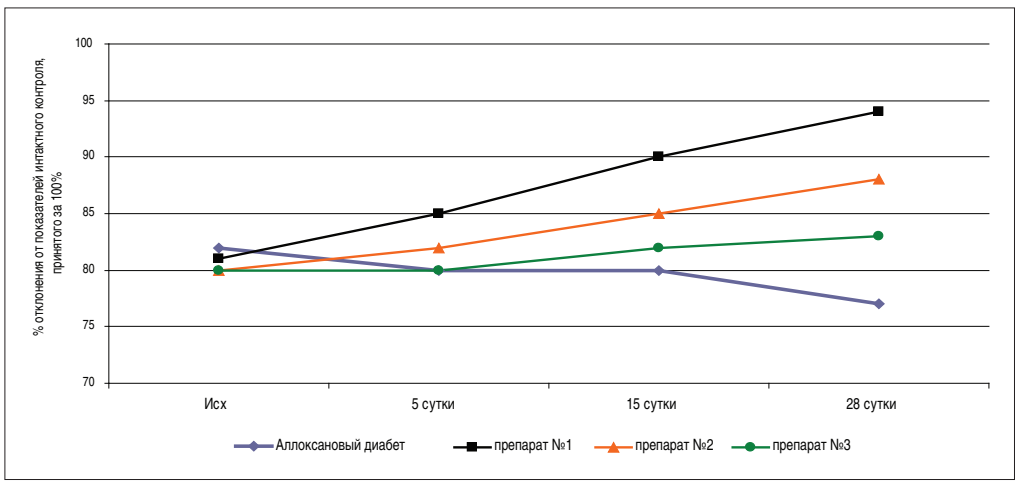


Рис. 2. Порог ноцицепции у крыс

Продолжение на стр. 42.

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

Сравнительный фармакологический анализ пероральных форм некоторых В-витаминных комплексов в условиях экспериментальных нейропатий

Продолжение. Начало на стр. 41.

липиды и участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. В этой связи витамины группы В часто называют нейротрофическими. По нашим наблюдениям, даже при длительном приеме больших доз витаминов B_1 и B_{12} не развиваются побочные эффекты со стороны нервной системы. Клинический опыт показывает, что использование комбинации тиамина, пиридоксина и цианокобаламина хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности.

Тиамин (витамин B_1) состоит из двух циклических систем – пиримидина и тиазола, соединенных между собой метиленовой группой. Тиамин – важнейший компонент физиологической системы проведения возбуждения в нервных волокнах, который способствует активации хлорных ионных каналов в мембранах нервных клеток, а также необходим для формирования структуры нейрональных мембран и обеспечения аксонального транспорта. В организме происходит его преобразование в три формы: моноаминофосфат тиамина, тиаминдифосфат (или пирофосфат) и тиаминтрифосфат. Дефицит тиамина вызывает накопление в тканях и органах пировиноградной, α-кетоглутаровой, щавелевоуксусной, глиоксиловой кислот и кетопроизводных других кислот, оказывающих прямое токсическое воздействие, в том числе на ткани периферических нервов с последующей их аксональной дегенерацией и демиелинизацией.

Пиридоксин (витамин B_6) – групповое название трех производных пиримидина: пиридоксина, пиридоксаля и пиридоксамина. Активной формой B_6 является пиридоксаль-5-фосфат – важнейшая простатическая группа метаболизма аминокислот, которая выступает в роли кофермента более чем в 100 ферментативных реакциях. Витамин B_6 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. Пиридоксин является составной частью системы, отвечающей за синтез нейромедиаторов центральной и периферической нервных систем, а также за синтез миелиновой оболочки нервов. Наиболее яркие симптомы недостаточности B_6 развиваются со стороны нервной системы. Одним из проявлений дефицита пиридоксина является развитие периферических полиневритов, в основе которых лежат процессы демиелинизации нервных волокон, обусловленные нарушением синтеза сфингомиелина, в котором пиридоксальфосфат участвует в качестве кофермента серинпальмитоилтрансферазы.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) – комплексное соединение, имеющее в основе цикл коррина и содержащее координационно связанный ион кобальта.

Витамин B_{12} играет важную роль в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также в процессах миелинизации нервных волокон. Известно, что высокие дозы цианокобаламина улучшают проведение возбуждения по периферическим нервам и их структурно-функциональную регенерацию. Биологическая роль витамина B_{12} достаточно многообразна и изучена относительно подробно. Цианокобаламин оказывает гемопоэтическое, эритропоэтическое, противоанемическое, метаболическое действие, участвует в углеводном, белковом, липидном обмене, а также нормализует функционирование нервной системы:

– 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 терминалях ЦНС.

Неврологические симптомы дефицита витамина B_{12} проявляются в парестезиях, периферической нейропатии и демиелинизации спинальных канатиков и кортикоспинального тракта. Поражения нервной системы при гиповитаминозе разнообразны и связаны с вовлечением в патологический процесс проводящих путей спинного мозга и периферических нервных образований.

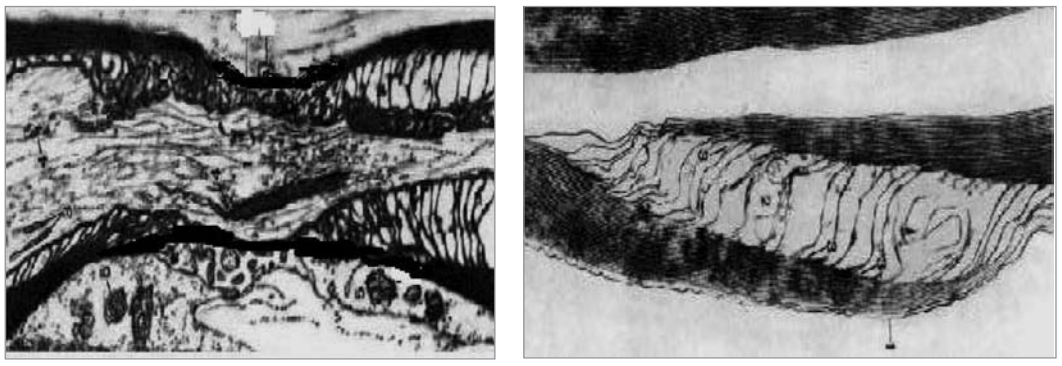
Традиционная терапия нейропатической боли с попеременным инъекционным применением отдельных витаминов группы В не лишена ряда недостатков. Так, витамин B_1 относится к лекарствам, при приеме которых возможно развитие анафилактического шока. Инъекционные формы витамина B_1 очень летучие, имеют специфический запах. Одной из причин формирования высокого уровня аллергии является аэрогенный путь поступления витамина пациентам, находящимся на лечении в стационаре (чаще в неврологическом отделении), в том числе и тем, которые не получают инъекции тиамина. В редких случаях наблюдаются аллергические реакции гиперчувствительности, такие как крапивница или шок. Кроме того, для проведения моновитаминотерапии традиционно используется способ попеременного введения растворов тиамина, пиридоксина и цианокобаламина – по 1-2 мл внутримышечно с ежедневным чередованием каждого препарата (в течение 2-4 нед), при этом частые инъекции приводят к низкому комплайенсу.

В клинической практике препараты, содержащие комплекс витаминов группы В, оказались эффективными средствами, нормализующими рефлекторные реакции и нарушения чувствительности, проявляющими выраженное аналгезирующее действие, причем их эффективность подтверждена как субъективной оценкой пациентов, так и объективными данными электромиографического исследования.

На украинском фармацевтическом рынке лекарственные средства, содержащие витамины группы В в разных комбинациях, представлены более чем 20 мультивитаминными комплексами.

В ряде экспериментальных исследований получены данные, согласно которым препараты, содержащие водорастворимый тиамин, по своим кинетическим свойствам не вполне удовлетворяют требованиям к современным нейротропным препаратам. В частности, в сравнительных исследованиях фармакокинетики водорастворимых тиаминов и их липофильных производных (например, бенфотиамина) показано, что последние наиболее близки к желаемым оптимальным свойствам тканевой биодоступности, распределению в тканях и достижению целевых клеток нервной системы, что делает их более привлекательными для успешной терапевтической эффективности. Однако, как свидетельствуют результаты исследований на клеточных культурах, тиамин проникает в клетки быстрее, чем бенфотиамин. Период задержки объясняют тем, что бенфотиамин сначала подвергался дефосфорилированию экзофосфатазами до образования жирорастворимого S-бензоилтиамида, который впоследствии проникал в клетку. Кроме того, авторами показано, что бенфотиамин существенно повышал уровень тиамина в крови и печени, но не в головном мозге.

С учетом вышеизложенного нам представлялось целесообразным провести сравнительный фармакологический анализ пероральных форм некоторых В-витаминных комплексов в условиях моделированной диабетической и алкогольной нейропатий.



А Б

Рис. 3. Истончение миелиновой оболочки при диабете (А) и восстановление структуры миелина (Б) у крыс

Материалы и методы

Экспериментальной моделью патологии поджелудочной железы был патологический процесс, развивающийся у белых крыс линии Wistar в условиях применения диабетогенного вещества – аллоксана. Животным после предварительной суточной пищевой депривации разово подкожно вводили водный раствор аллоксана моногидрата 150 мг/кг в виде 5% раствора в ацетатном буфере (pH 4,5).

Моделирование хронической алкогольной интоксикации проводили путем внутрижелудочного введения крысам 40% этанола в дозе 7 г/кг в сутки (что соответствовало 1/2 DL50) в течение 3 недель.

Экспериментальные исследования проведены в условиях, сформированных диабетической и алкогольной невропатией после курсового 4-недельного внутрижелудочного введения препарата № 1 (состав: B_1 – 200 мг, B_6 – 50 мг и B_{12} – 1 мг) Нейрорубин-Форте Лактаб в форме таблеток («Мефа», Швейцария); препарата № 2 (состав: B_1 (бенфотиамин) – 100 мг, B_6 – 100 мг и B_{12} – 0 мг) и препарата № 3 (состав: B_1 (октотиамин) – 25 мг, B_2 – 2,5 мг, B_6 – 40 мг и B_{12} – 0,25 мг). Расчет эффективной дозы препаратов в эксперименте для витаминных комбинаций как лекарственных веществ, характеризующихся значительным терапевтическим индексом, базировался на теории подобия, предполагающей нелинейное возрастание физиологических параметров (Y) с увеличением массы тела (m): $Y=am^b$, где b=0,25-0,75, и составил для препарата № 1 одну таблетку в сутки, препарата № 2 – 1,5 таблетки в сутки, препарата № 3 – 2 таблетки в сутки.

Препарат №1 (Нейрорубин-Форте Лактаб) статистически достоверно увеличивал количество горизонтальных переходов, вертикальных стоек и проявлений норкового рефлекса в тесте «открытое поле» в среднем в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных с диабетом (рис. 1). Однонаправленный характер изменений поведенческих реакций регистрировался после назначения препарата в условиях алкогольной нейропатии.

Отмечено, что сопоставимые изменения показателей безусловно-рефлекторной активности вызывал препарат № 2. Курсовое применение препарата № 3 характеризовалось умеренно выраженной тенденцией к восстановлению показателей двигательно-исследовательской активности у крыс.

Об изменении функционального состояния сократительных белков скелетных мышц в условиях аллоксановой и этаноловой нейропатий свидетельствовали также осциллографические показатели функциональной активности икроножной мышцы грызунов: так, моделированные патологии вызывали снижение амплитуды потенциала действия мышцы и пролонгировали временные характеристики возникновения возбуждения (хронаксию).

Показано, что 4-недельный курс препарата №1 (Нейрорубин-Форте Лактаб) способствовал нормализации функциональной активности икроножной мышцы: на осциллограммах регистрировали восстановление амплитуды ее потенциала действия и сокращение хронаксии (очевидно, вследствие повышения скорости открытия потенциалзависимых Na^+-каналов).

Отмечено, что сопоставимые изменения показателей функционального состояния сократительной активности мышцы вызывали как препарат № 2, так и препарат № 3.

Наиболее показательные статистически достоверные различия применяемых В-витаминных комплексов проявились на следующем этапе экспериментальных исследований – при оценке нейропатической боли.

Показано, что у крыс с экспериментальным диабетом характерным проявлением нейропатической боли была аллодиния (стимулзависимая боль), когда в ответ на неболевое касание кисточкой в зоне задней конечности возникала болевая реакция, сопровождаемая вокализацией и двигательной реакцией. Кроме того, в данной группе животных регистрировалось статистически достоверное понижение порога болевой чувствительности, способствующее развитию гипералгезии. **Курсовое назначение препарата Нейрорубин-Форте Лактаб статистически достоверно на 80% уменьшало выраженность аллодинии. Препарат № 2 вызывал сопоставимые изменения интенсивности стимулзависимой боли; 4-недельное применение препарата № 3 также способствовало ослаблению феномена аллодинии. Установлено, что 4-недельный курс Нейрорубина, повышая порог ноцицепции, оказывал выраженное болеутоляющее действие (рис. 2).**

Менее выраженные изменения болевой перцепции у грызунов вызывал препарат № 2, но не препарат № 3.

Согласно данным электронной микроскопии **4-недельный курс препарата № 1 (Нейрорубин-Форте Лактаб) способствовал восстановлению ламмелярной структуры миелина и устранял вакуолизацию митохондрий леммоцитов (рис. 3).**

Список литературы находится в редакции.

Выводы

1. Препарат №1 (Нейрорубин-Форте Лактаб) способствовал более быстрому и выраженному восстановлению скорости распространения возбуждения и нормализации нейромышечной передачи по сравнению с препаратом № 3 (состав: B_1 (октотиамин) – 25 мг, B_2 – 2,5 мг, B_6 – 40 мг и B_{12} – 0,25 мг). Это подтверждается также результатами электронной микроскопии.

2. По нашему мнению, содержание оптимальной (по сравнению с подобными В-витаминными комплексами) дозы цианокобаламина в сочетании с терапевтическими дозами тиамина и пиридоксина позволяет с помощью препарата Нейрорубин-Форте Лактаб реализовать более выраженный болеутоляющий потенциал по сравнению с препаратом № 2 (состав: B_1 (бенфотиамин) – 100 мг, B_6 – 100 мг и B_{12} – 0 мг) и особенно с препаратом № 3 (состав: B_1 (октотиамин) – 25 мг, B_2 – 2,5 мг, B_6 – 40 мг и B_{12} – 0,25 мг).

3. Нейрорубин-Форте Лактаб способствовал восстановлению структуры миелиновой оболочки. Полученные нами данные позволяют говорить о преимуществах пероральной формы Нейрорубина-Форте Лактаб перед другими таблетированными В-витаминными комплексами, что мы объясняем рядом причин:

- Нейрорубин – единственный комплекс витаминов группы В (B_1 + B_6 + B_{12}), содержащий 1000 мкг цианокобаламина как в таблетках, так и в ампулах, что позволяет обеспечить должную преемственность лечения;
- 1000 мкг цианокобаламина в составе Нейрорубина:
  - оказывают положительное влияние на регенерацию нервов, обеспечивая доставку жирных кислот в клеточные мембраны и миелиновую оболочку;
  - уменьшают высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глютамата в нервных терминалях ЦНС;
- максимальный антиноцицептивный эффект тиамина и пиридоксина проявляется только в комплексе с цианокобаламином. В результате комплекс витаминов B_1+B_6+B_{12}:
  - усиливает действие антиноцицептивных медиаторов – норадреналина и серотонина;
  - тормозит высвобождение возбуждающего медиатора глутамата в нервных терминалях ЦНС;
  - подавляет болевые ответы по нисходящим путям, в заднем роге спинного мозга и таламусе;
- уникальная форма выпуска препарата Нейрорубин-Форте Лактаб обеспечивает постепенное высвобождение витаминов и позволяет обеспечивать беспиковую терапию в течение 24 ч при удобном однократном приеме;
- ступенчатую терапию мы рекомендуем проводить препаратами одного производителя, поскольку учитывать физические и химические свойства вспомогательных веществ и особенности производства так же важно, как и свойства действующих веществ.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2011 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2011 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Актуальні питання неврології, психіатрії та психотерапії

Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку.
Наші реквізити:
р/р 26001301248382 філія «Київське міське відділення ПАТ «Промінвестбанк»,
МФО 322250, код ЄДРПОУ 3653160
♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1
Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «МедПроект «Здоров'я України» філія «Київське міське відділення ПАТ «Промінвестбанк»
Код ЄДРПОУ: 3 6 5 3 1 6 0 3
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 0 1 3 0 1 2 4 8 3 8 2
МФО банку: 3 2 2 2 5 0
Призначення та період платежу:
Платник: Бухгалтер:
Контролер: Касир:

Квитанція
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «МедПроект «Здоров'я України» філія «Київське міське відділення ПАТ «Промінвестбанк»
Код ЄДРПОУ: 3 6 5 3 1 6 0 3
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 1 3 0 1 2 4 8 3 8 2
МФО банку: 3 2 2 2 5 0
Призначення та період платежу:
Платник: Касир:
Контролер: