

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А.

Витамины группы В традиционно используются для лечения различных неврологических заболеваний. Клиницисты знают, что дефицит витаминов В1 (тиамин), В6 (пиридоксин) и В12 (кобаламин) приводит к развитию поражения периферических нервов, поэтому применение нейротропных витаминов при заболеваниях периферической нервной системы физиологически обосновано. Вместе с тем, многие неврологи сохраняют достаточно скептическое отношение к их терапевтическим возможностям, считая, что во многих случаях присутствует плацебо–эффект [10]. В связи с этим имеется настоятельная необходимость рассмотреть современные данные экспериментальных и клинических исследований эффективности витаминов группы В при патологии центральной и периферической нервной систем.

Одной из целей назначения витаминов группы В может быть необходимость восполнить их дефицит при диетических ограничениях у бедных людей или вегетарианцев, при действии различных токсических веществ (этанол) или применении лекарственных препаратов (например, изониазида – противотуберкулезного лекарственного средства), после хирургических вмешательств на желудочно–кишечном тракте, при заболеваниях кишечника (синдром нарушения всасывания). Некоторые генетические заболевания сопровождаются нарушением метаболизма витаминов группы В (пиридоксин–ассоциированная эпилепсия). Но 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, например при диабетической полиневропатии, лечении болевых синдромов.

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 Англии недостаток витамина В12 отмечается у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах [20]. При обследовании 581 больного с полиневропатиями дефицит В12 выявлен у 4% и возможный дефицит (увеличение содержания метилмалоновой кислоты > 243 нмоль/л) – у 32% пациентов, что могло быть причиной развития генерализованного поражения периферических нервов. При назначении для лечения витамина В12 состояние улучшилось в 87% случаев с явным дефицитом кобаламина и в 43% случаев с возможным дефицитом кобаламина [31].

Известно, что тиамин, локализующийся в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, 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 доказано, что витамин В6 имеет антиоксидантное действие [23]. Кобаламин влияет на мембранные липиды и участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. В этой связи данные витамины группы В часто называют нейротропными. Комбинация этих витаминов оказывает положительное действие и на сосудистую систему: так, например, комбинация различных витаминер пиридоксина угнетает агрегацию тромбоцитов, реализуя свой эффект опосредованно через активацию рецепторов к простагландину Е [6].

Недостаток каждого из витаминов группы В приводит к формированию полиневропатии. При хроническом дефиците тиамин в пище развивается дистальная сенсорно–моторная

полиневропатия, напоминающая алкогольную и диабетическую полиневропатии. Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде «покалывания иголками». Недостаток кобаламина проявляется в первую очередь пернициозной анемией. У многих больных с дефицитом В12 развивается подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних канатиков, а у относительно небольшого числа больных формируется дистальная сенсорная периферическая полиневропатия, характеризующаяся онемением и выпадением сухожильных рефлексов [21].

Дефицит некоторых витаминов у матери может приводить к развитию патологии нервной системы у плода, например дефекту закладки нервной трубки. Нарушение формирования нервной трубки в период беременности проявляется появлением патологии структур скелета (недоразвитие конечностей, расщепление твердого неба, *spina bifida*), спинного мозга (миеломенингоцеле), различных изменений со стороны центральной нервной системы (недоразвитие головного мозга, кисты, мальформации, гидроцефалия) у новорожденных. Выявлено, что у матерей детей с дефектом развития нервной трубки присутствовало недостаточное обеспечение витаминами В9 (фолиевая кислота) и витамином В12 [47]. Результаты нескольких исследований показали, что включение в диету беременными женщинами продуктов, богатых фолиевой кислотой, прием адекватных доз фолиевой кислоты и витамина В12 значительно уменьшает риск развития дефектов закладки нервной трубки. Возможно, что витамин В6 также может оказывать влияние на развитие врожденных аномалий, связанных с дефектом формирования нервной трубки [46–49].

Пиридоксин оказывает положительное влияние на различные варианты эпилепсии. Наиболее известна пиридоксин–зависимая эпилепсия, которая относится к редким наследственным, передающимся аутосомно–рецессивным путем, формам эпилепсий. Заболевание типично начинается в первые дни–месяцы жизни ребенка и не отвечает на использование стандартных антиконвульсантов [Plesco et al, 2007], поэтому при резистентных к лечению формах эпилепсии с очень ранним началом рекомендуется назначение пиридоксина. Назначение терапевтических доз пиридоксина (50 мг/сут.) может полностью прекратить приступы. Возможно, что не меньший эффект имеет назначение пиридоксаль фосфата [50]. В некоторых случаях прием антиконвульсантов может оказывать положительный, но кратковременный эффект. Приведено описание ребенка месячного возраста, который первоначально ответил урежением припадков при назначении фенобарбитала, однако эффект был кратковременным. Применение пиридоксина полностью прекратило приступы, его отмена привела к их возобновлению, а при повторном назначении припадки опять полностью прекратились [52]. Пиридоксин может быть эффективен и при других формах эпилепсии. В литературе имеется сообщение о женщине 81 года, у которой развились парциальные припадки на фоне применения в течение 2 мес. теofilлина в связи с бронхо–легочным заболеванием. Отмена теofilлина улучшила состояние, но полностью припадки немедленно прекратились после внутривенного введения пиридоксина, который был назначен в связи с обнаружением в крови снижения его уровня [53]. В некоторых случаях пиридоксин позволяет уменьшить или прекратить побочные эффекты антиконвульсантов. Известно, что леветирацетам может вызывать нарушения поведения у больных эпилепсией. Обследование 22 детей, получавших препарат, показало, что назначение пиридоксина уже в первую неделю приема витамина привело к значительному улучшению поведения у 41% пациентов [51].

Дефицит тиамина играет большую роль в развитии алкогольной полиневропатии (АЛП), которая в России является одной из самых распространенных форм генерализованного поражения периферических нервов. Алкогольное поражение периферических нервов встречается у 10% лиц, страдающих алкоголизмом, преимущественно в возрасте 40–70 лет и может выявляться как у мужчин, так и у женщин [112]. АЛП начинается с дистальных отделов нижних конечностей, затем, по мере прогрессирования процесса, могут вовлекаться проксимальные отделы ног и дистальные отделы рук [79]. В большинстве случаев алкогольная полиневропатия развивается медленно, хотя известны случаи острого развития полиневропатии у больных алкоголизмом [76], что может наблюдаться и при неалкогольном дефиците тиамина [14]. Причиной формирования алкогольной полиневропатии могут являться как прямое токсическое действие этанола и его метаболитов (ацетальдегида), так и недостаток поступления в организм тиамина, в том числе связанный не только с плохим питанием больных алкоголизмом, но и наличием синдрома нарушения всасывания [100,101]. У больных алкоголизмом имеется повышенный риск недостаточного обеспечения всеми витаминами группы В [88]. В контролируемом исследовании на 78 здоровых волонтерах показано, что постоянное использование водки или красного вина в течение 2 недель достоверно уменьшали содержание в плазме витамина В12 [41].

При обследовании 18 больных алкоголизмом и полиневропатией, не имевших дефицита тиамина, выявлено, что в этом случае развивается преимущественно поражение тонких волокон, отличающееся по клиническим, нейрофизиологическим и патоморфологическим характеристикам от невропатии при болезни «бери–бери» [95]. АЛП без дефицита тиамина характеризуется медленным развитием, преимущественно сенсорными симптомами, выраженными болями и симптомом «горящих ног», а в икроножном нерве обнаруживается аксональная дегенерация тонких волокон. При наличии дефицита тиамина заболевание часто начинается остро, с мышечной слабости и нарушения глубокой чувствительности, а в икроножном нерве при биопсии в первую очередь обнаруживают изменения и гибель толстых нервных волокон [96]. Во всех случаях АЛП выявляется аксональный характер поражения нервов.

В одном из первых исследований применения тиамина при АЛП из 12 пациентов, страдающих алкоголизмом и АЛП, выявлено уменьшение сенсорных симптомов у 10 больных при длительности терапии 2 недели. При более длительном использовании тиамина у 2 больных в течение 8 недель улучшалась чувствительность, сила мышц и рефлексы [110]. В контролируемом исследовании «BAP 1 STUDY» (Benfotiamine in Treatment of Alcoholic Polyneuropathy) в течение 8 недель АЛП в одной группе больных (30 пациентов) использовали перорально липофильный бенфотиамин в дозе 320 мг/сут. для лечения АЛП, во второй группе (26 пациентов) – перорально комбинацию бенфотиамин, пиридоксин и цианокобаламина, а в третьей группе (28 пациентов) – перорально плацебо [42]. Бенфотиамин улучшал вибрационную чувствительность, мышечную силу и состояние больных по шкале невропатических нарушений в обеих группах, получавших только бенфотиамин или его комбинацию с другими витаминами группы В.

В исследованиях российского специалиста по диагностике и лечению невропатической боли А.Б. Данилова показано, что бенфотиамин достоверно уменьшал интенсивность болевого синдрома при АЛП. У 14 мужчин с АЛП использовали бенфотиамин перорально в дозе 450 мг/сут. в течение 2 недель и затем в дозе 300 мг/сут. еще в течение 4 недель [68,69]. Было отмечено достоверное уменьшение болей, сенсорного и моторного дефицита и улучшение ЭМГ–показателей. Возможно, что уменьшение интенсивности болевого синдрома при лечении АЛП обусловлено не только восполнением дефицита тиамина, но и прямым антиноцицептивным действием препарата.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо–контролируемом исследовании 325 больных, имевших позитивные и негативные симптомы АЛП и изменение вибрационной чувствительности, перорально получали в течение 12 недель комплекс витаминов группы В [98]. Первая группа пациентов получала комплекс витаминов группы В, вторая группа больных дополнительно получала фолиевую кислоту (1 мг), третья группа – плацебо. Несмотря на то, что использовался водорастворимый тиамин и его доза была относительно небольшой (250 мг), отмечено достоверное по сравнению с группой плацебо снижение интенсивности боли ($p < 0,001$), улучшение вибрационной чувствительности ($p < 0,001$), результатов дискриминационного теста ($p < 0,001$) и выполнения координационных проб ($p < 0,05$). В исследование включались больные алкоголизмом, имеющие сенсорную форму полиневропатии. Можно предположить, что причиной формирования патологии периферических нервов преимущественно было токсическое действие этанола, а не дефицит тиамина. Получение хорошего эффекта показывает, что целесообразно назначать витамины группы В больным алкоголизмом при наличии полиневропатии независимо от ее преимущественных патогенетических механизмов (этанолового или тиаминового). Не было статистических различий между группой получавших комплекс витаминов группы В и группой, у которой к нему была добавлена фолиевая кислота.

Тиамин оказывает эффект не только при АЛП, но и при алкогольной энцефалопатии Вернике и вызванной алкоголем персистирующей деменции. Описан больной с алкогольной деменцией и температурной дисрегуляцией, у которого на МРТ была обнаружена диффузная атрофия мозга. Пероральный тиамин не изменил температурную дисрегуляцию, но парентеральное введение тиамина стабилизировало температуру [7]. При обследовании в отделении экстренной помощи больницы в Бронксе (Нью–Йорк, США) 77 пациентов с острой алкогольной интоксикацией у 15% обнаружен дефицит тиамина без клинических проявлений, дефицита витамина В12 и фолатов не выявлено ни у одного больного, что ставит вопрос о том, что при остром алкогольном отравлении целесообразно вводить исключительно витамин В1 [33]. В связи с тем, что исследование уровня пиридоксина не проводилось, следует провести дополнительное обследование этой группы пациентов и все–таки использовать внутривенное введение комплекса витаминов группы В, а в дальнейшем при выходе из острой интоксикации подключать прием сочетания бенфотиамина и пиридоксина. Способность витаминов группы В уменьшать боль до последнего времени ставилась под сомнение, так как не были известны механизмы их действия при различных болевых синдромах. Вместе с тем, антиноцицептивный эффект пиридоксина и кобаламина хорошо известен клиницистам, так витамин В12 применяется в различных странах для лечения боли с 1950 г. [71,72]. В обзорах, посвященных этому вопросу, отмечалось, что в экспериментальных исследованиях нет подтверждения антиноцицептивного эффекта кобаламина, как и других витаминов группы В (тиамин, пиридоксин) [16]. Сейчас ситуация серьезно изменилась, и исследования последних лет создали серьезную теоретическую базу, подтверждающую антиноцицептивный эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли.

Целый ряд экспериментальных исследований выявил отчетливый антиноцицептивный эффект отдельных витаминов и их комплексов при невропатической боли. При сдавлении дорзального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины В1, В6 и В12 уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов В вызывали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем комбинация витаминов группы В оказывала синергетический эффект при обеих моделях невропатической боли [1]. В эксперименте с тактильной

аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В12 (73% случаев) и тиамина (58% случаев). Одновременное введение тиамин или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев) [28]. На аналогичной экспериментальной модели невропатической боли показано, что бенфотиамин и цианокобаламин могут значительно уменьшать боль, а лучший эффект получен при комбинации витаминов В1 и В12 с габапентином. Габапентин в больших дозах при назначении в виде монотерапии для лечения боли значительно уменьшал аллодинию, но вызывал нарушения координации. Комбинацией габапентина с бенфотиамином или цианокобаламином удалось добиться аналогичного эффекта в отношении боли при меньшей дозе габапентина и без изменения координации [5]. Действие витамина В12 на невропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок, но этого не делает диклофенак, который не является препаратом для уменьшения невропатической боли [40].

Витамины группы В оказывают влияние на активность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы. В эксперименте показано, что активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва при инфузиях витамина В6 и комплекса витаминов В1, В6 и В12 дозозависимо уменьшается. Несколько повторных инфузий более эффективны, чем однократное введение комплекса витаминов группы В [8]. Витамин В12 способен уменьшать высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалях ЦНС [22]. Витамины группы В оказывают влияние и на ноцицептивную боль. В эксперименте с формалиновой моделью «воспалительной», т.е. ноцицептивной, боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В1, В6, В12 или только при приеме витаминов В. Показано, что имеется синергический эффект диклофенака и витаминов группы В в отношении изученной формы болевого синдрома [2]. Эксперимент с формальдегидовой моделью ноцицептивной боли продемонстрировал, что комбинация В1, В6 и В12 оказывала антиноцицептивный эффект, что предполагает действие комбинации витаминов группы В на синтез и/или действие альгогенов воспаления [9]. В эксперименте на здоровых и страдающих сахарным диабетом животных изучали действие бенфотиамин на воспалительную и невропатическую боль. Бенфотиамин значительно уменьшал ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождавшуюся тактильной аллодинией [11]. В эксперименте на мышах выявлено, что тиамин дозозависимо уменьшает острую и хроническую невропатическую и воспалительную боль [26]. В эксперименте тиамин дозозависимо уменьшал вызванную компрессией дорзального ганглия температурную гипералгезию и гипервозбудимость нейронов дорзального ганглия преимущественно в нейронах малого размера, нормализуя в них ток ионов натрия [27]. Можно предполагать, что антиноцицептивное действие тиамин реализуется через снижение активности различных изоформ протеинкиназы С.

Первоначальные исследования антиболевого эффекта комплекса витаминов В у человека несколько разочаровали, так комплекс витаминов В (В1, В6, В12) не уменьшал боль, вызванную электростимуляцией, и не усиливал анальгетический эффект диклофенака у 38 здоровых добровольцев [17]. С другой стороны, в 1992 г. при лечении комплексом витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин) в течение 3 недель 1149 пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями, мононевропатиями, отмечено

значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69% случаев [15]. В обзоре работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов В (В1, В6, В12) I. Jurna в 1998 г., подвергнув анализу имевшиеся к тому времени экспериментальные и клинические исследования, пришел к выводу, что их применение способно уменьшить как скелетно-мышечные, так и корешковые боли в спине. Особо была отмечена эффективность комплекса витаминов группы В в качестве адьювантной терапии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [19]. В контролируемом исследовании эффективности лечения внутримышечными инъекциями витамина В12 в дозе 1000 мкг в течение 10 суток 60 пациентов с хроническими люмбаго и поясничными компрессионными радикулопатиями отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с плацебо, при том, что исходная интенсивность боли была более 60 мм по шкале ВАШ. [18]. При сравнении эффективности парентерального введения витамина В12 и нортриптилина в двух группах по 50 больных с болевой диабетической полиневропатией выявлено, что витамин В12 более эффективно уменьшал жгучие и стреляющие боли, парестезии и ощущение холода [29]. В Германии и России изучена эффективность витаминов группы В как адьювантной терапии при применении для лечения болей в спине диклофенака. В исследовании отечественных неврологов при сравнении групп больных, парентерально получавших препарат «Мильгамма» или диклофенак, выявлена высокая эффективность монотерапии болей в спине «Мильгаммой». Комбинированная терапия диклофенаком и «Мильгаммой» дала более выраженное уменьшение болей в спине, чем монотерапия любым из этих препаратов, однако монотерапия «Мильгаммой» отличалась лучшей переносимостью и безопасностью [71].

Экспериментальные и клинические исследования действия витаминов группы В при ноцицептивных и невропатических болях позволяют считать, что у отдельных витаминов этой группы (В1, В6, В12) и комплексных препаратов витаминов группы В имеется отчетливый антиноцицептивный эффект. В этой связи представляет интерес возможность использования витаминов группы В при лечении тоннельных синдромов. Карпальный синдром является самым распространенным вариантом тоннельных невропатий. В некоторых исследованиях не подтверждено уменьшение клинических проявлений карпального синдрома при лечении витамином В6 [4,45]. В большом обследовании 994 пациентов с синдромом карпального канала показано, что при традиционном лечении с дополнительным назначением витамина В6 симптоматика уменьшилась у 68% больных, а при аналогичном лечении без пиридоксина – только у 14,3% пациентов [44]. При обзоре 14 исследований, посвященных эффективности пиридоксина при карпальном синдроме, выявлено, что результаты 8 работ подтверждают факт уменьшения клинических проявлений и электрофизиологических нарушений при карпальном синдроме в результате введения витамина В6. Это может быть связано либо с антиноцицептивным действием В6, либо со скрытой недостаточностью витамина, так как известно, что при его дефиците могут возникать парестезии и онемение в кистях [3].

При лечении диабетической полиневропатии (ДПН) используется нормализующее действие тиамина на биохимические процессы метаболизма глюкозы. Увеличение содержания глюкозы при сахарном диабете (СД) приводит к значительному повышению уровня свободных радикалов в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток – оксидативному стрессу. Оксидативный стресс вызывает повреждение митохондриальной ДНК и активацию в ответ на повреждение ДНК специальных регенеративных полимераз (PARP). Активность PARP приводит к блокаде обмена глюкозы с накоплением промежуточных продуктов, запускающих основные механизмы, формирующие клеточную

патологию, в первую очередь – образование большого количества AGEs (Advanced glycosylated end products – конечных продуктов избыточного гликирования) [85,24]. Уменьшить содержание промежуточных продуктов обмена глюкозы может фермент транскетолаза, переводящий их в пентозно–эритрозный шунт, активность которой зависит только от тиамин [92].

Доказано, что тиамин способен ингибировать образование AGEs у экспериментальных животных и человека [13,80,84,104]. Важно, что действие тиамин при ДПН связано не с его дефицитом, а с активацией транскетолазы [92]. При применении тиамин уменьшается активность основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки, – образование AGEs, увеличение активности протеинкиназы С и активация транскрипции NF κB. В результате действия тиамин отмечено морфологически подтвержденное предотвращение изменений сетчатки [93] и начинающейся нефропатии [81]. Назначение тиамин уменьшало перекисное окисление липидов, выраженность оксидативного стресса, содержание продуктов неферментативного гликирования и эндотелиальную дисфункцию. С другой стороны, в некоторых экспериментальных работах получены данные, свидетельствующие о возможном прямом антиоксидантном эффекте бенфотиамин [36]. В эксперименте продемонстрирована способность тиамин уменьшать гипоперфузию и улучшать оксигенацию тканей, восстанавливать эндотелий–зависимую вазодилатацию и ингибировать апоптоз [90]. В эксперименте с культурой эндотелиальных клеток сосудов человека показана способность тиамин и бенфотиамин предотвращать увеличение апоптоза, связанного с высоким уровнем глюкозы [12]. Возможно, бенфотиамин оказывает влияние и на полиоловый путь утилизации глюкозы [82].

Вместе с тем, нельзя исключить, что при использовании комбинации бенфотиамин с пиридоксин (Мильгамма композитум) для лечения больных с ДПН определенное влияние на патогенетические механизмы формирования заболевания оказывает не только тиамин, но и пиридоксин. Так показано, что пиридоксаль–5′–фосфат – активная форма пиридоксин, препятствует прогрессированию поздних осложнений СД, ингибируя образования AGEs [30]. В эксперименте на животных витамин пиридоксин (пиридоксаль и пиридоксаль фосфат) предотвращали цитотоксичность, вызванную оксидативным стрессом и перекисным окислением липидов [42]. В рамках двойного слепого контролируемого исследования изучили влияние витамина В6 на эндотелиальную дисфункцию у 124 детей с СД 1–го типа. Введение 100 мг пиридоксин уже через 2 ч уменьшало эндотелиальную дисфункцию, и улучшение сохранялось в период 8–недельной терапии витамином В6 [34]. Витамин В12 также способен вызвать уменьшение проявлений ДПН. Анализ семи клинических контролируемых исследований, проведенных с 1954 по 2004 г., в которых изучалась эффективность витамина В12 при ДПН, показывает, что его применение способно уменьшить боль и парестезии, симптомы поражения автономной системы [39].

В настоящее время препараты комплекса витаминов группы В не менее широко, чем антиоксиданты, используются для лечения ДПН. В основном применяются препараты комплексов тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, содержащие большие дозы лекарственных веществ (препарат Мильгамма), а также препарат Мильгамма композитум, содержащий уникальное липофильное вещество бенфотиамин. Препараты Мильгамма и Мильгамма композитум способны улучшать структурное и функциональное состояние периферических нервов при ДПН за счет активного воздействия на состояние нервных волокон.

При обследовании 13 больных СД 2-го типа выявлено, что прием бенфотиамина предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции в кровеносных сосудах и оксидантного стресса после приема жареной пищи, содержащей большое количество AGE [103]. В 1989 году провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности бенфотиамина в комбинации с витаминами В6 и В12 при ДПН у 20 больных СД. Лечение в течение 3 недель привело к достоверному, по сравнению с плацебо, уменьшению боли, парестезий и улучшению вибрационной чувствительности [97]. В плацебо-контролируемом исследовании у 40 больных СД с ДПН наблюдали достоверное по сравнению с плацебо уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) при 3-недельном лечении бенфотиамином [93]. Эффект длительного применения бенфотиамина изучен в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором препарат, содержащий 40 мг бенфотиамина в комбинации с пиридоксином и цианокобаламином, назначался 24 больным в течение 14 суток в стационаре (две капсулы в сутки) и затем еще 10 недель амбулаторно (одна капсула в сутки). Отмечено, что у пациентов, получавших комбинацию витаминов группы В, достоверно увеличивалась скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву ($p=0,006$), причем этот эффект сохранялся при обследовании через 9 мес. [105]. Эффективность комбинации бенфотиамина (100 мг) и пиридоксина (100 мг) исследована у 14 больных СД с ДПН, получавших препарат Мильгамма композитум по одному драже 3 раза в сутки в течение 6 недель. После лечения достоверно снизилась выраженность всех тестируемых позитивных невропатических симптомов (боль, онемение, парестезии, зябкость), улучшилась вибрационная чувствительность и автономная иннервация (уменьшилась тахикардия, увеличилась вариабельность сердечного ритма, уменьшилась латенция, увеличилась амплитуда вызванного кожного симпатического ответа). Достоверное улучшение функции соматических и автономных нервов отмечалось начиная с 3-й недели лечения [73]. В исследовании эффективности препаратов, содержащих различные дозы бенфотиамина и других витаминов группы В, при болевой ДПН у 36 больных выявлено, что уменьшение боли, снижение болевого порога и улучшение вибрационной чувствительности наступает уже через 3 недели лечения ($p<0,01$) и наиболее эффективна доза в 320 мг/сут. [108]. Изучена эффективность бенфотиамина в комбинации с цианокобаламином в сравнении с обычным набором водорастворимых витаминов группы В в группе из 45 пациентов с болевой ДПН. Бенфотиамин достоверно лучше уменьшал болевой синдром [38]. При лечении ДПН отмечен более выраженный эффект бенфотиамина в комбинации с пиридоксином по сравнению с водорастворимыми витаминами группы [37].

В плацебо-контролируемом исследовании эффективность различных форм витаминов группы В изучена у 70 больных СД с ДПН [70,78]. В течение 6 недель одна группа (40 пациентов) получала препарат Мильгамма композитум, вторая группа (15 больных) – водорастворимые витамины В1 и В6 (по 100 мг каждого) внутримышечно и третья группа (15 больных) – плацебо. В группе больных, получавших Мильгамму композитум, отмечалось достоверное уменьшение интенсивности стреляющей боли, жжения, онемения, парестезий по шкале TSS [75] по сравнению с группой плацебо. Неврологический дефицит, оцениваемый в баллах по шкале NISLL (Neuropathy Impairment Score), через 6 недель достоверно уменьшался в группе больных, получавших препарат Мильгамма композитум, по сравнению с группой, получавшей водорастворимые витамины группы В и группой плацебо. По результатам электрофизиологического тестирования при приеме Мильгаммы композитум отмечено достоверное улучшение функции малоберцового и икроножного нервов, улучшение функции автономных нервов.

Важным достоинством работы было сопоставление клинических и электрофизиологических данных с концентрацией тиамин в плазме крови и гемолизате. На фоне парентерального введения происходило более быстрое повышение концентрации тиамин в плазме и гемолизате, однако с 14-го дня лечения концентрация тиамин в плазме на фоне приема Мильгаммы композитум достоверно ($p < 0,01$) превышала таковую в группе больных, получавших внутримышечно водорастворимый тиамин, и оставалась на этом уровне до конца лечения. В исследовании BEDIP (BEnfotiamine in the treatment of Diabetic Polineuropathy) 20 больных СД с ДПН получали бенфотиамин в дозе 400 мг и 20 больных получали плацебо в течение 3 недель. На фоне приема бенфотиамин значительно уменьшались клинические проявления ДПН, в первую очередь боль, но не отмечено улучшения вибрационной чувствительности, что, вероятно, связано с недостаточно длительным приемом препарата [94]. В 2008 г. опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы BENDIP (BENfotiamine in Diabetic Polineuropathy), в котором одна группа пациентов с ДПН получала 300 мг бенфотиамин в сутки (55 больных), другая – 600 мг бенфотиамин (57 больных) и третья группа получала плацебо (53 больных). Основная оценка эффективности препарата проводилась по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score – счет симптомов невропатии). Эффект зависел от длительности лечения, и наиболее значимое уменьшение симптомов ДПН на 6-й неделе по сравнению с фоновым уровнем наблюдалось в группе больных, получавших 600 мг бенфотиамин, причем между этой группой и группой плацебо выявлено достоверное различие ($p < 0,033$). В отношении вторичного показателя эффективности – шкала TSS – наилучший эффект получен в отношении «стреляющей» боли. Лечение хорошо переносилось пациентами во всех группах [106]. Интересно с точки зрения выбора суточной дозы бенфотиамин исследование, в котором большая группа больных СД 1-го и 2-го типов (1154 пациента) получали различные дозы бенфотиамин. Эффективность дозы бенфотиамин 300 мг/сут. оказалась выше, чем при использовании дозы 150 мг/сут. [34]. Практическое отсутствие у бенфотиамин побочных явлений позволяет применять его длительно с целью постоянного поддержания активности фермента транскетолазы.

Контролируемых клинических исследований, показывающих возможность применения бенфотиамин с профилактической целью для предупреждения развития поздних осложнений СД, не проводилось. Определенный ориентир дает пилотное исследование 9 пациентов с СД 1-го типа, не имевших никаких поздних осложнений сахарного диабета, которые в течение 28 суток получали одновременно бенфотиамин (300 мг 2 раза/сут.) и альфа-липоевую кислоту (600 мг 2 раза/сут.) (Тиогамма) [87]. На фоне лечения отмечено увеличение активности фермента транскетолазы в 2–3 раза, что привело к снижению содержания внутриклеточных AGEs и уменьшению гексоаминового пути утилизации глюкозы. Интересно, что при уменьшении активности основных биохимических механизмов, определяющих развитие поздних осложнений, у больных не отмечено изменений показателей гипергликемии. Исследование показало, что у больного СД при использовании бенфотиамин в комбинации с альфа-липоевой кислотой наблюдаются такие же улучшения метаболизма, как в экспериментальных моделях СД на крысах при применении бенфотиамин.

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Витамины группы В могут снижать уровень гомоцистеина у человека, повышение которого является фактором риска целого ряда патологических состояний. Гипергомоцистеинемия является возможным фактором риска развития атеросклероза, тромбозов, сосудистых заболеваний головного мозга и деменции, увеличивает эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс [55,58]

Гипергомоцистеинемию считают в настоящее время независимым фактором риска развития сосудистых заболеваний. С 1962 г. повышенный уровень гомоцистеина стали связывать с повышенным риском развития сосудистого поражения головного мозга. Дефицит витаминов В6, В12 и В9, возникающий в результате особенностей диеты и нарушения абсорбции, считают одним из основных факторов развития гипергомоцистеинемию. Показано, что использование препаратов витаминов группы В позволяет уменьшить содержание гомоцистеина в крови [60]. Гомоцистеиновая теория развития атеросклероза объясняла возможную связь гипергомоцистеинемии с формированием сосудистой патологии. Показано, что назначение высоких доз витаминов группы В значительно снижало на ранних стадиях прогрессирование атеросклероза [64]. Обследование 779 здоровых людей и 188 пациентов с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками показало, что низкий уровень витаминов В9 и В12, особенно при их сочетании, является риском развития ишемических мозговых нарушений [61].

Снижение уровня гомоцистеина путем назначения витаминов группы В (В6, В9 и В12) уменьшало риск развития инсульта, но не его тяжесть [63]. У больных, перенесших инсульт, короткий курс лечения витаминами В9, В6 и В12 достоверно уменьшал уровень гомоцистеина, толщину интима–медиа коротких артерий и улучшал вазодилатацию [57]. В другом исследовании лечение в течение года витаминами В9, В6 и В12 привело к достоверному уменьшению толщины интима–медиа сонных артерий [59].

В эксперименте показано, что гипергомоцистеинемия увеличивает синтез b–амилоида и пресинилина–1 [62]. Мета–анализ 9 контролируемых исследований показал, что гипергомоцистеинемия является относительным риском развития болезни Альцгеймера [56]. У больных с болезнью Альцгеймера счет по шкале MMSE коррелировал с уровнем гомоцистеина [65]. При обследовании с помощью высокоразрешающего магнитно–резонансного томографа людей в возрасте 59–79 лет выявлено, что объем отдельных структур головного мозга – но не его общего объема – зависит от витаминов В6 и В12. Фолиевая кислота не оказывала влияния на объем структур головного мозга [66]. При МРТ–обследовании 1019 недементных взрослых людей выявлено, что содержание витамина В12 коррелирует с выраженностью поражения белого вещества мозга в перивентрикулярной области, но не влияет на развитие инфарктов мозга [67]. Дефицит витамина В12 ассоциируется с нарушением когнитивных функций у пожилых людей, однако при пероральном приеме витамина В12 не получено достоверного улучшения когнитивных функций у пожилых людей с легким дефицитом витамина [54]. Головной мозг относится к структурам, чувствительным к тиамину. Перспективы применения витаминов группы В (В9, В1, В6, В12) при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга несомненны, однако нуждаются в проверке в клинических контролируемых исследованиях.

Лекарственные формы и пути введения витаминов группы В. Водорастворимые препараты витаминов В1, В6 и В12 могут использоваться в виде монотерапии каким–либо витамином, что определяется ролью этого витамина в патогенезе конкретного заболевания. Существуют водорастворимые формы для парентерального введения и для приема в виде таблеток или драже. Для того чтобы быстро достичь высокой концентрации витаминов в крови и цитоплазме клеток, применяется парентеральное введение в больших дозах водорастворимых форм витаминов группы В, так как в этом случае их эффективность повышается. При большинстве заболеваний целесообразно применение не одного из витаминов группы В, а их комплекса. В этом случае один витамин имеет патогенетическое действие и с другими витаминами оказывает неспецифическое положительное действие на функциональное состояние структур

нервной системы. Наиболее широко применяемым и безусловно приоритетным препаратом комплекса витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) является препарат Мильгамма, который содержит по 100 мг тиамин и пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина. При наличии показаний для терапии начинают лечение с 10 инъекций больших доз водорастворимых форм витаминов группы В. Препарат Мильгамма имеет малый объем ампулы (всего 2 мл), а также в его состав входит местный анестетик лидокаин (20 мг), что позволяет сделать инъекции практически безболезненными и увеличить приверженность пациентов терапии.

После парентерального введения витаминов группы В необходимо закрепить эффект пероральным приемом препарата Мильгамма композитум, содержащего липофильное вещество бенфотиамин. Использование водорастворимых витаминов группы В для лечения в виде таблеток имеет свои ограничения, которые в первую очередь касаются тиамин. Дело в том, что биодоступность небольших доз водорастворимого тиамин крайне низка из-за того, что они разрушаются в кишечнике тиаминазами. При увеличении дозы водорастворимого тиамин возникает эффект «насыщения», когда, несмотря на повышение дозы, его концентрация в крови существенно не увеличивается, что связано с блокированием его переноса из кишечника в кровь. Бенфотиамин, проникающий в организм по механизму пассивной дозозависимой диффузии, имеет практически 100%-ную биодоступность. Также бенфотиамин не разрушается тиаминазами кишечника, что позволяет достичь максимального эффекта при его применении. Препарат Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксина. Стандартным лечебным курсом является прием 3 драже в день в течение 2–3 мес.

Резюмируя имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные о патогенетическом действии и клинической эффективности препаратов витаминов группы В, можно сделать заключение о прекрасных перспективах их применения в будущем. Витамины группы В будут широко использоваться не только при традиционных формах патологии нервной системы, где их эффективность доказана: алкогольная и диабетическая полиневропатии, другие виды моно- и полиневропатий, болевые синдромы. Видимо, круг нозологических форм, при которых целесообразно применять витамины группы В, 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.

Литература

1. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., Zeng Y.M., Song X.J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combinatuin inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss // *Pain* – 2005 – Vol.114 – P.266–277.
2. Roch-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgetic effect of diclofenac in the rat // *Proc West Pharmacol Soc* – 2004 – Vol.47 – P.84–87.
3. Aufiero E., Stitic T.P., Foye P.M. et al. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal syndrome: a review // *Nutr Res* – 2004 – Vol.62 – P. 96–104.
4. O'Connor D., Marshall S., Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome // *Cochrane Database Syst Rev* – 2003 – (1) – CD003219.
5. Mixcoatl-Zecuatl T., Quinonez-Bastidas G.N., Caram-Salas N.L. et al. Synergistic antiallodinic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol* – 2008 – Vol. 30 – P.431–441.

6. Kobzar G., Mardia V., Ratsep I. et al. Effect of vitamin B(6) vitamers on platelet aggregation // *Platelets* – 2009 – Vol.20 – P.120–124.
7. Tanev K.S., Roether M., Yang C. Alcohol dementia and termal dysregulation: a case report and review of the literature // *Am J Alzhemers Dis Other Demen* – 2008 – Vol.23(6) – 563–570
8. Jurna I., Carrison K.H., Komen W. et al. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose–response relationship and combinations with morphine and paracetamol // *Klin Wochenschr* – 1990 – Vol. 68 (2) – P.129–135.
9. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur J Pharmacol* – 2001 – Vol. 421 (3) – P.157–164.
10. Lemoine A., Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins // *Int J Vitam Nutr Res Suppl* – 1989 – Vol.30 – P.129–147.
11. Sanchez–Ramirez G.M., Caram–Salas N.L., Rocha–Gonzales H.I. et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats // *Eur J Pharmacol* – 2006 – Vol.150 (1–2) – P.48–53.
12. Beltramo E., Berrone E., Buttiglieri S., et al. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose // *Diabetes Metab Res Rev* – 2004 – Vol.20 (4) – P.330–336.
13. Karachalias N., Babaei–Jadidi R., Kupich C. et al. High–dose thiamine therapy counters dyslipidemia and advanced glycation of plasma protein in streptozotocin–induced diabetic rats // *Ann N Y Acad Sci* – 2005 – Vol.1043 – P. 777–783.
14. Koike H., Ito S., Morozumi S. et al. Rapidly developing weakness mimicking Guillain–Barre syndrome in berybery neuropathy: two case reports // *Nutrition* – 2008 – Vol.24 (7–8) – P.776–780.
15. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr Med* – 1992 – Vol.110 (29) – P.544–548.
16. Dordian G., Aumaitre O., Eschaliere A. et al. Vitamin B12, an analgetic vitamin ? Critical examination of the literature // *Acta Neurol Belg* – 1984 – Vol.84 (1) – P. 5–11.
17. Bromm K., Hermann W.M., Schulz H. Do the B–vitamine exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo–controlled repeated–measures double–blind study // *Neurophysiology* – 1995 – Vol.31 (3) – P.156–165.
18. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B in low back pain: a randomised, double–blind, placebo–controlled study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci* – 2000 – Vol.4 (3) – P.53–58.
19. Jurna I. Analgetic and analgesia–potentiating action of B vitamins // *Schmerz* – 1998 – Vol.12 (2) – P.136–141.
20. Allen L.H How common is vitamin B12 deficiency // *Am J Clin Nutr* – 2009 – Vol.89 (2) – P.6935–6965.
21. El Otmani H., Moutaouakil F., Midafi N. et al. Cobalamin deficiency: neurological aspects in 27 cases // *Rav Neurol (Paris)* – 2009 – Vol.165 (3) – P.263–267.
22. Hung K.L., Wang C.C., Huang C.Y. et al. Cyanocobalamin, vitamin B12, depresses glutamate release through inhibition of voltage–dependent Ca²⁺ influx in rat cerebrocortical nerve terminals // *Eur J Pharmacol* – 2009 – Vol.602 (2–3) – P. 230–237.
23. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C. et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity // *Molecules* – 2009 – Vol.14 (1) – P.329–351.
24. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes* – 2005 – Vol.54 – P. 1615–1625.

25. Dina O.A., Barletta J., Chen X. et al. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat // *J Neuroscience* – 2000 – Vol.20 (22) – P.8614–8619.
26. Moallem S.A., Hosseinzaden H., Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice // *Iran Biomed J* – 2008 – Vol.12(3) – P.173–178.
27. Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppressed thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiology* – 2009 – Vol.110(2) – P.387–400.
28. Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., Medina-Santillan R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // *Pharmacology* – 2006 – Vol. 77 (2) – P.53–62.
29. Tafaei A., Siavash M., Majidi H. et al. Vitamin B(12) may more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int J Food Sci Nutr* – 2009 Feb 12 – P.1–6.
30. Nakamura S., Li H., Adijiang A. et al. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy // *Nephrol Dial Transplant* – 2007 – Vol.22 (8) – P.2165–2174.
31. Nardin R.A., Amic A.N., Raynor E.M. Vitamin B(12) and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy // *Muscle Nerve* – 2007 – Vol.36 (4) – P.532–535.
32. Wang S.J., Wu W.M., Yang F.L. et al. Vitamin B2 inhibits glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals // *Neuroreport* – 2008 – Vol.19 (13) – P.1335–1338.
33. Li S.F., Jacob J., Feng J. et al. Vitamin deficiencies in acutely intoxicated patients in the ED // *Am J Emerg Med* – 2008 – Vol.26 (7) – P.792–795.
34. MacKenzie K.E., Wiltshire E.J., Hirte C. et al. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus // *Pediatrics* – 2006 – Vol.118 (1) – P. 242–253.
35. Hilbig R., Rahmann H. Comparative autoradiographic investigations on the tissue distribution of benfotiamine versus thiamine in mice // *Arzneimittelforschung* – 1998 – Vol.48 (5) – P.461–468.
36. Schmid U., Stopper H., Heidland A. et al. Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro // *Diabetes Metab Res Rev* – 2008 – Vol.24 (5) – P.371–377.
37. Чернышева Т.Е. Витамины группы В в комплексной терапии диабетической нейропатии // *Росс мед вести* – 2001. – №4. – С. 48–51.
38. Simeonov S., Pavlova M., Mitkov M. et al. Therapeutic efficacy of “Milgamma” in patients with painful diabetic neuropathy // *Folia Med (Plovdiv)* – 1997 – Vol.39 (4) – P.5–10.
39. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan* – 2005 – Vol.14 (2) – P.48–54.
40. Granados-Soto V., Sanchez-Ramirez G., La-Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc* – 2004 – Vol.47 – P.92–94.
41. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S. et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study // *OJM* – 2008 – Vol.101 (11) – P.881–887.
42. Mehta R., Shangari N., O’Braen P.J. Preventing cell death induced by carbonil stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents // *Mol Nutr Food Res* – 2008 – Vol. 52 (3) – P.379–385.
43. Gdynia H.J., Muller T., Sperfeld A.D. et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6 // *Neuromuscul Disord* – 2008 – Vol. 18 (2) – P.156–158.
44. Kasdan M., Janes C. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 // *Plast Reconstr Surg* – 1987 – Vol.79 – P.456–458.

45. Spooner G.R., Desai H.B., Angel J.F. et al. Using piridoxone to tret carpal tunnel syndrome. Randomized control trial // *Can Fam Physician* – 1993 – Vol.39 – P.2122–2127.
46. Tompson M.D., Cole D.E., Ray J.G. Vitamin B–12 and neural tube defects: the Canadian experience // *Am J Clin Nutr* – 2009 – Vol.89 (2) – P. 697S–701S.
47. Molloy A.M., Kirke P.N., Troendle J.F. et al. Maternal vitamin B12 and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification // *Pediatrics* – 2009 – Vol.123 (3) – P.917–923.
48. Candito M., Rivert R., Boisson C. et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case–control study // *Am J Med Genet A* – 2008 – Vol.146A (9) – P.1128–1233.
49. Reduction in neural–tube defects after folic acid fortification in Canada // *New Engl J Med* – 2007 – Vol.357 – P.135–142.
50. Wang H.S., Kuo M.F. Vitamin B6 related epilepsy during childhood // *Chang Gung Med J* – 2007 – Vol.30 (5) – P.396–401.
51. Major P.Greenberg E., Khan A. et al. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam –induced behavior side effects in children: preliminary results // *Epilepsy Behav* – 2008 – Vol.13 (3) – P.557–559.
52. Lin J., Lin K., Masruha M.R. et al. Pyridoxine–dependant epilepsy initially responsive to phenobarbital // *Arq Neuro–Psyquiatr* – 2007 – Vol.65 (4a) – P.1026–1029.
53. Kuwahara H., Noguchi Y., Inaba A. et al. Case of an 81–year–old women with theophylline–associated seizures followed by partial seizures due to vitamin B6 deficiency // *Rinsho Shinkeigaku* – 2008 – Vol.48 (2) – P.125–129.
54. Eussen S.J., de Groot L.C., Joosten L.W. et al. Effect of oral vitamin B–12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B–12 deficiency: a randomized, placebo–controlled trial // *Am J Clin Nutr* – 2006 – Vol.84 (2) – P.361–370.
55. Clarke R., Birks J., Nexo E. et al. Low vitamin B–12 status and risk of cognitive decline in older adults // *Am J Clin Nutr* – 2007 – Vol.86 (5) – P.1384–1391.
56. Van Dam F., Van Gool W.A. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer’s disease: a systematic review // *Arch Gerontol Geriatr* – 2009 – Vol.48 (3) – P.425–430.
57. Potter K., Hankey G.J., Green D.J. et al. The effect of long–term homocysteine–lowering on carotid intima–media thickness and flow–mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta–analysis // *BMC Cardiovasc Disord* – 2008 – Vol.8 – P.24.
58. Fisher M., Lees K. Nutrition and stroke prevention // *Stroke* – 2006 – Vol.37 – P.2430–2435.
59. Till U., Rohl P., Jentsch A. et al. Decrease of carotid intima–media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, vitamins B6 and B12 // *Atherosclerosis* – 2005 – Vol.181 (1) – P.131–135.
60. Flicker L., Vasikaran S., Acres J.M. et al. Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men // *Stroke* – 2006 – Vol.37 – P.547–549.
61. Weilkert C., Hoffmann K., Drogan D. et al. B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort // *Stroke* – 2007 – Vol. 38 – P.2912–2918.
62. Zhang C.E., Wei W., Liu Y.H. et al. Hyperhomocysteinemia increases beta–amyloid by enchancing expression of gamma–secretase and phosporilation of amyloid precursor protein in rat brain // *Am J Pathol* – 2009 – Vol.174 (4) – P.1481–1491.
63. Saposnik G., Ray J.G., Sheridan P. et al. Homocysteine–lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: addition finding from the HOPE 2 trial // *Stroke* – Vol.40 (4) – P. 1365–1372.
64. Hodis H.N., Mack W.J., Dustin L. et al. High–dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: randomized controlled trial // *Stroke* – Vol.40 (3) –

P.730–736.

65. Li L., Cao D., Desmond R. et al. Cognitive performance and plasma levels of homocysteine, vitamin B12, Folate and lipids in patients with Alzheimer disease // *Dement Geriatr Cogn* – 2008 – Vol.26 (4) – P.384–390.
66. Erickson K.I., Suever B.L., Prakash R.S. et al. Greater intake of vitamins B6 and B12 spares gray matter in healthy elderly: a voxel–based morphometry study // *Brain Res* – 2008 – Vol.1199 – P.20–26.
67. de Lau L.M., Smith A.D., Refsum H. et al. Plasma vitamin B12 status and cerebral white–matter lesions.
68. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Эффективность бенфотиамина в лечении алкогольной полиневропатии // *Журн неврол и психиатрии им. С.С.Корсакова* – 2001. – №4. – С. 216–221.
69. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клиничко–нейрофизиологический анализ // *Неврол. журн* – 2003. – №10. – С. 15–22.
70. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиаминсодержащих препаратов в лечении диабетической полинейропатии // *Фарматека*. 2005. №10. С. 1–6.
71. Данилов А.Б. Витамины группы В в лечении острых болей в спине: миф или реальность? // *Лечащий врач* – 2007. – №4. – С. 1–8.
72. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль – «Боргес». – 2007. – С. 191.
73. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100 // *Журнал неврологии и психиатрии*. 1998. №9. С. 30–32.
74. Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В. От тиамин к бенфотиамину: современные подходы в лечение диабетической полиневропатии // *Фарматека* – 2006. – №7.
75. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // *Неврологический журнал*. 2000. №5. С. 14–19.
76. Строков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В., Володина А.В. Острая алкогольная полиневропатия // *Неврологический журнал*. – 2004. – Т.9. – №1. – С. 45–50.
77. Левин О.С. Полиневропатии – «МИА», – 2005. – 491 с.
78. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2003. №2. С. 6–9.
79. Ammendola A., Tata M.R., Aurilio C. et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross–sectional study in 76 subject // *Alcohol and Alcoholism* – 2001 – Vol.36 – P. 271–275.
80. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // *Cochrane Database Syst Rev* – 2008 – (3) – CD004573.
81. Babaei–Jadid R., Karachalias N., AhmedmN. et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high–dose thiamine and benfotiamine // *Diabetes*, 2003, Vol.52, P.2110–2120.
82. Berrone E., Beltramo E., Solimine C et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J Biol Chem*, 2006, Vol.281, P.9307–9313.
83. Bitsch R. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water–soluble thiamin derivative // *Ann Nutr Metab*, 1991, Vol.35, P.292–296.
84. Booth A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end–products: comparison with aminoguanidine // *Biochem Biophys Res Comm*, 1996, Vol.220, P.113–119.
85. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication // *Nature*, 2001, Vol.414, P.813–820.
86. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy // *In Diabetic Neuropathy*. Eds Dyck P.J.,

- Thomas P.K., 2nd ed., Philadelphia: W.B.Saunders, 1999, P.255–278.
87. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alfa-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // *Diabetologia* – 2008 – Vol. 51 – P. 1930–1932.
 88. Fairfield K.M., Fletcher R.H. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review // *J Americ Medic Assoc* – 2002 – Vol. 287 – P. 3116–3126.
 89. Fujiwara M. Allithiamine and its properties // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)?* 1967, Vol.22, P.57–62.
 90. Gadau S., Emanuelli C., Van Linthous S. et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis // *Diabetologia*, 2006, Vol.49, P.405–420.
 91. Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, Vol.36, P.216–221.
 92. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. // Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nature Med*, 2003, Vol.9, P.1–6.
 93. Haupt E. Doppelblinde, placebokontrollierte untersuchung zur klinischen wirksamkeit und vertuglichkeit von benfotiamin ankermann dragees bei diabetischen polyneuropathien // *Kongreubericht*, 1995, Vol.32, P.2.
 94. 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 Pharmacol Ther*, 2005, Vol.43, P.71–77.
 95. Koike H., Mori K., Misu K. et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status // *Neurology* – 2001 – Vol.56 – P.1727–1732.
 96. Koike H., Iijima M., Sujiura M. et al. Alcoholic neuropathy in clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // *Ann Neurol* – 2003 – Vol.55 – P.19–29.
 97. Ledermann H., Wiedey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie // *Therapiewoche*, 1989, Vol.39, P.1445–1449.
 98. Peters T.J., Kotowicz J, Nyka W. et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomized controlled trial // *Alcohol and Alcoholism* – 2006 – Vol.41 – P. 636–642..
 99. Pomeroy F., Molinar M.A., La Selva M. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose // *Acta Diabetol*, 2001, Vol.38, P.135–138.
 100. Ryle P.R., Thompson A.D. Nutrition and vitamins in alcoholism // *Contemp Issues Clinic Biochem* – 1984 – P.188–224.
 101. Schmidt J. Wirksamkeit von benfotiamin bei diabetischer neuropathie – breite anwendungsbeobachtung unterstreicht praxisbenefit // *Der KaSSENARZT, Helt*, 2002, 14/15, P.40–43.
 102. Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, Vol.52, P. 773–788.
 103. Stirban A., Negrean M., Statmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*, 2006, Vol.29, P.2064–2071.
 104. Stracke H., Hammes H.P., Werkmann K. et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats // *Exp Clin Diabetes*, 2001, Vol.109, P.330–336.
 105. Stracke H., Lindermann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996, Vol.104, P.311–316.

106. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* – 2008 – Vol.116 – P.1–6.
107. Windebank A.J. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism // In book “Peripheral neuropathy” edited by P.J.Dyck, P.K.Thomas. 3th edition – W.B.Saunders – 1993 – P.1310–1321.
108. Winkler G., Pal B., Nagyberanyi E. et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy // *Arzneimittelforschung* – 1999 – Vol.49 – P. 220–224.
109. Woelk H., Lehl S., Bitsch R. et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I STUDY) // *Alcohol&Alcoholism* – 1998 – Vol.33 – P.631–638.
110. Victor M., Adams R.D. On the etiology of the alcoholic neurologic diseases. With special references to the role of nutrition // *Am J Clin Nutr* – 1961 – Vol. 9 – P. 379–383.
111. Volvert M.L., Seven S., Piette M. et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives // *BMC Pharmacol*, 2008, Vol.8, P.10.
112. Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E. et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject // *J Periph Nerv Sys* – 2005 – Vol.10 – P. 375–38