

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. Т.1, с. 232—303.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008;288 с.
3. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(5):1655—711.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457—507.
5. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317—29.
6. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. *Drug surveillance study in 2817 cases. Arzneimittelforschung* 1983;33:1073—80.
7. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern Med Rev* 2004;9:17—31.
8. Schabitz W.R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci* 1996;138:21—5.
9. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis* 2007;26:105—11.
10. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke* 1999;30:1464—71.
11. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci* 2006;247:121—9.
12. Shuaib A., Yang Y., Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase. *Exp Neurol* 2000;161:733—9.
13. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988;19:211—6.
14. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Citicoline Stroke Study Group. Neurology* 1997;49:671—8.
15. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2592—97.
16. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001;57:1595—602.
17. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850—7.
18. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:171—6.
19. Bolland K., Whitehead J., Cobo E., Secades J.J. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat* 2009;8:136—49.
20. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:380—5.
21. Alvarez X.A., Laredo M., Corzo D. et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19:201—10.
22. Aronowski J., Strong R., Grotta J.C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res* 1996;18:570—4.
23. Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharrof A.H. et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits. *Arzneimittelforschung* 1993;43:822—8.
24. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neuro* 2009;5:33—8.
25. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000269.
26. Zafonte R., Friedewald W.T., Lee S.M. et al. Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) Trial: Design and Methods. *J Neurotrauma* 2009; Oct 5 [Epub ahead of print].

Н.В. Пизова

Ярославская государственная медицинская академия

Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении неврологических заболеваний

MILGAMMA AND MILGAMMA COMPOSITUM IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES

N.V. Pizova

Yaroslavl State Medical Academy

High doses of B-group vitamins are currently used to treat a variety of neurological diseases. The performed numerous studies have shown the positive effect of Milgamma and Milgamma compositum on subjective and objective clinical parameters in patients with various nervous system lesions: alcoholic and diabetic polyneuropathy, trigeminal neuralgia, discogenic lumbosacral radiculopathy, etc.

Key words: benfothiamine, neurological diseases, milgamma, milgamma compositum, complications of diabetes mellitus.

Natalya Vyacheslavovna Pizova: pizova@yandex.ru

В настоящее время витамины группы В в высоких дозах используются для лечения большого круга неврологических заболеваний: невропатий, невралгий, полиневропа-

тий, радикулопатий, ретроульбарных невритов, а также при системных заболеваниях, связанных с доказанным недостатком витаминов группы В. Витамины группы В обла-

дают широким спектром фармакодинамических свойств и участвуют в качестве коферментных форм в большинстве обменных процессов. Известно, что тиамин (витамин В₁) оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, обеспечивает энергией аксоплазматический транспорт, регулирует белковый и углеводный обмен в клетке, влияет на проведение нервного импульса, способствует развитию анальгетического эффекта. Пиридоксин (витамин В₆) является кофактором для многих ферментов, действующих в клетках нервной ткани, участвует в синтезе нейромедиаторов, поддерживает синтез транспортных белков в нервах. Кобаламин (витамин В₁₂) влияет на мембранные липиды. В экспериментальных работах показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂, способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса [1—3].

Наиболее часто витамины группы В используются в комплексной терапии различных полиневропатий, в первую очередь диабетической и алкогольной этиологии [4]. Уникальным препаратом, содержащим комбинацию витаминов группы В в терапевтических дозах, является Мильгамма композитум («Wegwag Pharma»). В состав Мильгаммы композитум входит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. В данных Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, MEDLINE, EMBASE за последние годы имеются ссылки на рандомизированные плацебоконтролируемые и другие исследования по терапии периферических полиневропатий. В 13 из этих исследований, в которых исследовалась эффективность бенфотиамина [5], был включен 741 пациент с алкогольной или диабетической невропатией. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований подтверждают эффективность применения Мильгаммы композитум для лечения диабетической полиневропатии [6].

Бенфотиамин, входящий в состав Мильгаммы композитум, принадлежит к группе аллотиаминов и является единственной субстанцией из этой группы с доказанной способностью снижать уровень конечных продуктов гликирования. Абсорбция бенфотиамина происходит в 5 раз быстрее, чем из обычного витаминного комплекса [7]. На клеточном уровне эффект бенфотиамина в 5—25 раз превышает действие обычного тиамин. Кроме того, токсичность бенфотиамина меньше, чем тиамин [8, 9]. При абсорбции бенфотиамина из желудочно-кишечного тракта отсутствует эффект насыщения; он достаточно быстро и полно проникает в эпителиальные клетки кишечника, где превращается в тиамин, частично фосфорилирующийся. Биодоступность бенфотиамина в 4—5 раз превышает таковую у тиамин, а по некоторым данным, достигает 100%. При применении бенфотиамина максимальная концентрация тиамин в крови в 6—7 раз выше, чем при приеме эквивалентной дозы водорастворимого тиамин, а время достижения максимума в 2 раза меньше. Содержание тиамин в эритроцитах на фоне приема бенфотиамина в 3 раза выше. И что самое важное, благодаря действию бенфотиамина значительно увеличивается активность транскетолазы (до 400%) [8, 10, 11]. Достаточное содержание бенфотиамина в тканях способствует активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования. Бенфотиамин оказывает положительное

влияние на дегенеративные процессы в нервном волокне, улучшает кровоток в тканях, увеличивает количество АТФ. Второй компонент препарата Мильгамма композитум — пиридоксин — также участвует в метаболизме протеина и частично — в метаболизме жиров. Оба компонента потенцируют действие друг друга.

Из множества механизмов, лежащих в основе диабетической невропатии, наиболее обоснованными и доказанными считаются метаболические и сосудистые. В настоящее время имеется большой арсенал лекарственных средств и для коррекции гипергликемии, и для лечения осложненного сахарного диабета (СД). Первыми проявлениями поздних осложнений диабета являются именно симптомы периферической невропатии, для лечения которой назначают антиоксидантные препараты и метаболические средства (витамины, микроэлементы, ингибиторы альдозоредуктазы, ганглиозиды). Сегодня практически любая терапия диабетических осложнений сопровождается назначением нейротропных средств, среди которых основное место занимают комплексные препараты витаминов группы В в высоких дозах (Мильгамма, Мильгамма композитум).

Данные проведенных в различных странах клинических плацебоконтролируемых двойных слепых исследований подтверждают эффективность комбинации бенфотиамина и пиридоксина в лечении осложнений у больных СД. Одним из ранних является проведенное Н. Ledermann и соавт. исследование эффективности и безопасности бенфотиамина с включением 20 пациентов с диабетической полиневропатией, которые принимали препарат ежедневно в дозе 320 мг (в сочетании с витамином В₆ и В₁₂) или плацебо. В качестве изучаемых параметров использовались субъективные критерии (показатель невропатии по Katzenwadel) и объективные величины (измерение вибрационного порога с помощью калиброванного камертона). Уже в течение 3 нед терапии наблюдалось значительное улучшение, которое фиксировалось с помощью шкалы невропатических нарушений ($p < 0,01$) и вибрационных ощущений ($p < 0,01$). Отмечено уменьшение болевых ощущений ($p < 0,01$) и расстройств чувствительности ($p < 0,05$). Нежелательных эффектов не зафиксировано [12]. Сходные результаты получены Р.Д. Дуск и соавт., которые также отмечали уже через 3 нед применения бенфотиамина в дозе 320 мг/сут, пиридоксина и цианкобаламина у пациентов с диабетической невропатией ($n=20$) достоверное улучшение по шкале неврологических нарушений и уровню расстройств вибрационной чувствительности по сравнению с группой контроля [13]. В исследовании Н. Stracke и соавт. эффективность бенфотиамина подтверждена с помощью оценки объективного параметра — скорости проведения импульса по нерву по данным электронейромиографии. Больные СД 1-го и 2-го типов ($n=24$) с диабетической полиневропатией, имеющей клинические проявления, более 3 мес принимали бенфотиамин в разных дозах: в течение первых 2 нед — 320 мг/сут, затем вплоть до 12-й недели — по 120 мг/сут. Через 3 мес скорость проведения по малоберцовому нерву в группе с активным лечением значительно улучшилась ($p < 0,006$), а в группе плацебо, напротив, ухудшилась. При анализе скорости проведения возбуждения по срединному нерву было зарегистрировано сходное действие, однако оно не было статистически достоверным. Параллельно с данными результатами отмечались положи-

тельные тенденции при определении вибрационного порога — улучшение примерно на 30%. В противоположность этому вибрационные ощущения в группе плацебо ухудшились почти на 32% [14]. Сопоставимые результаты были получены другими авторами у 24 пациентов с СД 1-го и 2-го типов, которым проводили лечение препаратом Мильгамма композитум, об эффективности судили по объективному критерию — скорости проведения нервного импульса. Первые 2 нед препарат назначался в дозе 320 мг/сут, а затем — по 120 мг/сут в течение следующих 10 нед. В группе лечения показатели скорости проведения импульса по малоберцовому нерву достоверно улучшились. Было также отмечено достоверное улучшение вибрационной чувствительности. В период исследования, которое продолжалось в течение года, больные получали поддерживающую дозу Мильгаммы композитум. Скорость проведения импульса по нерву и вибрационная чувствительность к концу исследования еще более возросли [15].

В исследовании BEDIP (BENfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy) 40 пациентам с СД 1-го или 2-го типа и полиневропатией назначали по 400 мг/сут бенфотиамин или плацебо сроком более 3 нед. Балльная оценка по показателю невропатии (по Katzenwadel) изначально была повышена, кроме того, отмечались нарушения вибрационного порога. В процессе лечения бенфотиамином балльная оценка по невропатической шкале существенно улучшалась. Отчетливых изменений в вибрационных ощущениях не происходило, однако наблюдалось значительное уменьшение боли. Побочных эффектов, связанных с применением бенфотиамин, зафиксировано не было [16, 17]. В одном из последних двойных слепых плацебоконтролируемых исследований 165 пациентов с симметричной дистальной диабетической полиневропатией были разделены на 3 группы. Первая группа получала бенфотиамин 600 мг/сут, 2-я — 300 мг/сут и 3-я — плацебо. Через 6 нед лечения оценку проводили по параметрам NSS (Neuropathy Symptom Score) и TSS (Total Symptom Score), которые показали достоверные отличия у пациентов, получавших высокие дозы бенфотиамин [18]. Большая эффективность высоких доз бенфотиамин отмечена и в других работах [19].

В работах российских ученых показана эффективность Мильгаммы композитум в исследовании с включением 14 больных СД с полиневропатией, получавших по 1 драже Мильгаммы композитум (содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин) 3 раза в день в течение 6 нед. После курса лечения достоверно снизилась выраженность всех позитивных невропатических симптомов и улучшилась вибрационная чувствительность. Авторы особо отметили улучшение вегетативной иннервации, проявившееся в уменьшении тахикардии покоя, увеличении вариабельности сердечного ритма в покое, при ортостатической пробе и пробе Вальсальвы, а также в увеличении амплитуды вызванного кожного симпатического ответа. Достоверное улучшение функции соматической и вегетативной иннервации отмечалось начиная с 3-й недели терапии Мильгаммой композитум [20]. В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, выполненном О.А. Маркиной, эффективность различных форм витаминов группы В изучена у 70 больных СД с диабетической полиневропатией. В этом исследовании 1-я группа пациентов ($n=40$) в течение 6 нед получала Мильгамму

композитум, 2-я группа ($n=15$) — водорастворимые витамины В₁ и В₆ (по 100 мг) и 3-я ($n=15$) — плацебо. Во всех группах отмечалось уменьшение выраженности позитивной невропатической симптоматики, оцениваемой по шкале TSS. Анализ суммы баллов по шкале TSS показал, что в группе больных, получавших Мильгамму композитум, наблюдалось достоверное улучшение по сравнению с группами пациентов, получавших водорастворимые витамины и плацебо. Негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит), оцениваемая в баллах по шкале NIS-LL, не изменялась в группах пациентов, получавших водорастворимые витамины и плацебо, и достоверно уменьшалась в группе пациентов, принимавших Мильгамму композитум. Только в группе больных, получавших Мильгамму композитум, достоверно улучшалось функциональное состояние двигательных и чувствительных нервов по данным электронейромиографии, а также состояние вегетативной иннервации по результатам тестирования вариабельности сердечного ритма [21].

Также стоит отметить еще одно интересное исследование, посвященное лечению диабетической полиневропатии у беременных женщин с инсулинзависимым СД — ИЗСД (вторая половина беременности) препаратом Мильгамма композитум. В исследовании участвовало 17 беременных с ИЗСД и диабетической полиневропатией в возрасте от 22 до 34 лет (средний возраст — $26,5 \pm 1,1$ года). Длительность заболевания колебалась от 2 до 19 лет (средняя длительность заболевания — $10,4 \pm 1,3$ года). Все пациентки в интенсивном режиме получали человеческие рекомбинантные препараты инсулина. На момент начала и в процессе лечения Мильгаммой композитум все беременные находились в состоянии компенсации углеводного обмена. Препарат назначали по 1 драже 3 раза в сутки в течение 6 нед. Среднее число баллов по шкале боли до начала лечения составило $9,24 \pm 0,62$. После 6-недельного приема отмечалось полное исчезновение судорог и болей в икроножных мышцах, горения стоп по ночам и парестезий в пальцах стоп у 16 (94,1%) больных. У 8 (47,1%) беременных была нарушена тактильная чувствительность, которая полностью восстановилась. У пациенток с нарушением температурной чувствительности отмечалась тенденция к улучшению, однако различия оказались статистически недостоверными. Через 6 нед вибрационная чувствительность достоверно улучшилась у большинства пациенток, достигнув в среднем $6,59 \pm 0,21$ балла на правой ноге и $6,47 \pm 0,22$ балла на левой ноге ($p < 0,05$). Отмечался полный регресс болевой гиперестезии на стопах. Все пациентки указали на хорошую переносимость препарата. Нежелательных побочных эффектов и отрицательного влияния на течение беременности не зарегистрировано. Прием препарата не оказывал существенного действия на течение диабета и дозировку инсулина. Не было отмечено лекарственной несовместимости Мильгаммы композитум с инсулином и другими препаратами, применяемыми во время беременности [22].

В отдельных экспериментальных исследованиях изучалось влияние бенфотиамин на развитие ретинопатии, нефропатии и дисфункции сосудистого эндотелия. У крыс со стрептозотоциновым диабетом число патологических ацеллюлярных капиллярных сегментов не возрастало и, следовательно, повышенного риска развития ретинопатии выявлено не было. Развитие микроальбуминурии

уменьшалось на 70—80%. Бенфотиамин предотвращает гиперфильтрацию, которая является ранним признаком нефропатии [23]. Группа шотландских специалистов под руководством Кэмерона в течение 24 нед исследовала у крыс с индуцированным диабетом влияние бенфотиамина на нервные волокна и функцию сосудистого эндотелия. Установлено, что бенфотиамин нормализует нейрональные и сосудистые процессы, протекающие при участии NO, что имеет терапевтическое значение при диабетической ангиопатии и невропатии. Большой интерес в связи с этим вызывают результаты исследования Нью-Йоркской рабочей группы под руководством Vlassara, которая совместно с сотрудниками Немецкого научно-исследовательского института диабета в Дюссельдорфе и Диабетического центра в Бад-Ойнхаузене с помощью лазерной доплеровской флоуметрии установила, что через 1 ч после приема пищи, содержащей вредные конечные продукты ускоренного гликирования, ухудшается микрососудистая функция у больных СД 2-го типа. Но при заблаговременном приеме бенфотиамина можно полностью избежать индуцированной AGE-продуктами сосудистой дисфункции, выразившейся в сужении просвета и ухудшении кровоснабжения. Это имеет большое значение для профилактики и терапии осложнений диабета [24].

В последние годы показано, что применение бенфотиамина при ретинопатии дает обнадеживающие результаты: происходит замедление или предотвращение ее развития. В эксперименте изучали влияние бенфотиамина на развитие ретинопатии, нефропатии и на эндотелиальную функцию у крыс со стрептозотоциновым диабетом. Бенфотиамин предотвращал пролиферацию сосудов глазного дна и значительно снижал микроальбуминурию [25]. Н.Р. Hammes и соавт. в эксперименте подтвердили способность тиамин уменьшать выраженность метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, показав, что тиамин активирует транскетолазу и предотвращает сосудистое поражение сетчатки при СД. По их данным, введение тиамин увеличивает при СД активность транскетолазы в 2,5 раза. При этом отмечено торможение основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки [26].

Экспериментальные данные показали влияние бенфотиамина на проявление автономной невропатии [27]. Признаки вегетативной дисфункции, встречающиеся у пациентов с метаболическим синдромом, служат проявлениями автономной невропатии в большинстве случаев при наличии СД 2-го типа. Эффективность Мильгаммы композитум в монотерапии и в комбинации с Тиогаммой выражается в улучшении показателей variability сердечного ритма при кардиоваскулярной автономной невропатии и моторной функции желчного пузыря при гастроинтестинальной ее форме. Применение комбинации этих препаратов позволяет добиться более значительного и комплексного эффекта при обеих рассмотренных формах невропатии [28]. При экспериментальном аллергическом неврите одновременное использование больших доз тиамин, пиридоксин и цианкобаламина (препарат Мильгамма) показало более позднее развитие неврологической симптоматики и менее выраженную ее форму по сравнению с контрольной группой [29].

Мильгамма композитум зарекомендовал себя как эффективный препарат и в лечении алкогольной невропатии. В рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании оценивали эффективность и переносимость бенфотиамина в сравнении с комбинацией витаминов В₆ и В₁₂ у пациентов с умеренно выраженными симптомами алкогольной полиневропатии (Benfotiamine in treatment of Alcoholic Polyneuropathy, BAP I). Спустя 8 нед лечения было показано, что бенфотиамин достоверно уменьшал выраженность симптомов алкогольной полиневропатии, улучшал вибрационную чувствительность, уменьшал проявления двигательных расстройств, а также отмечалась тенденция к уменьшению расстройств координации [30].

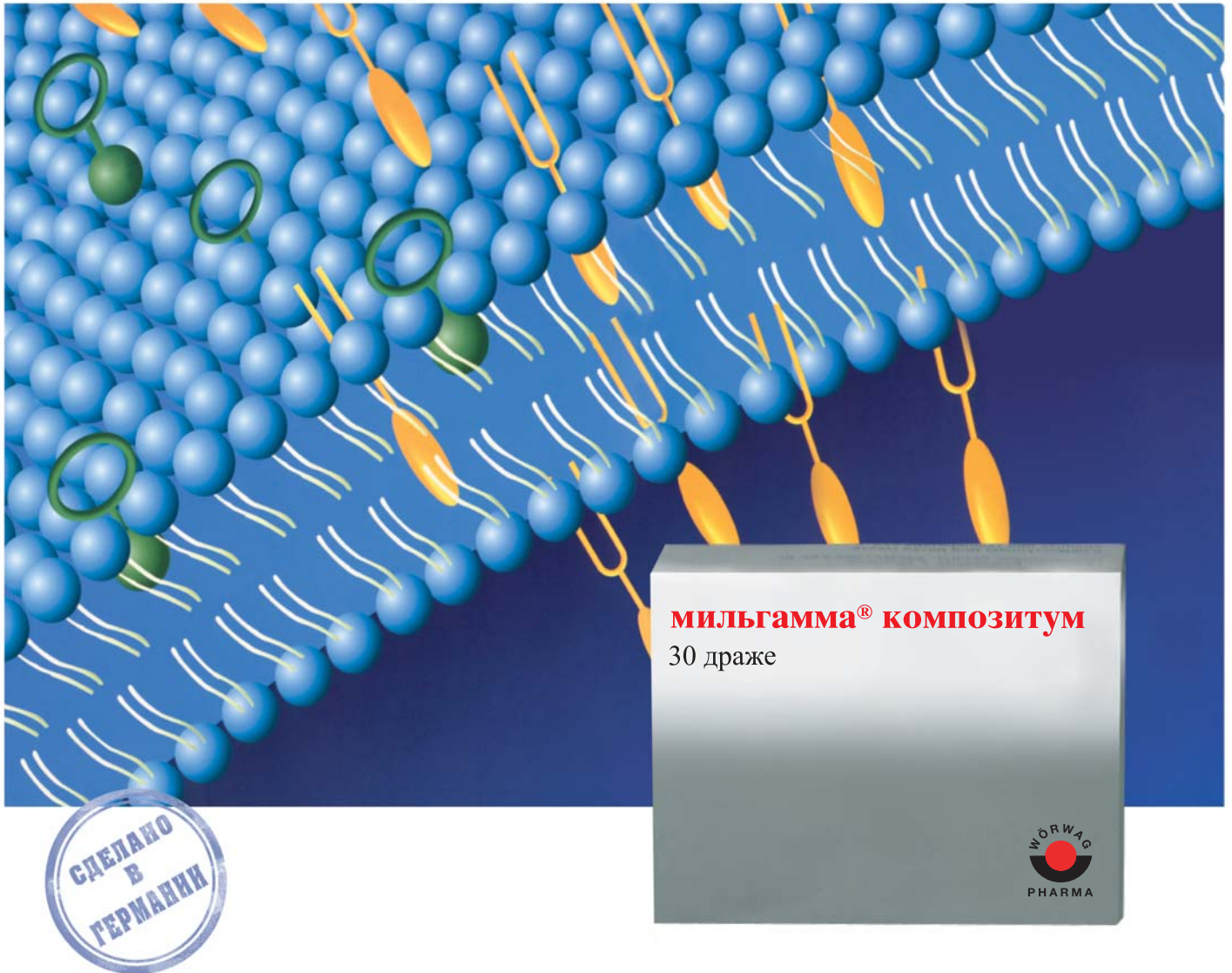
Применение нейротропных витаминов группы В считается распространенным методом лечения больных с поражением периферической нервной системы, в том числе с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника. В ряде исследований отмечено более быстрое купирование болевого синдрома и потенцирование эффекта одновременно применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП [31—33]. В настоящее время поликомпонентный препарат Мильгамма, обладающий антиноцицептивным (вероятно, серотонинергическим) действием, применяется при острой, рецидивирующей и хронической вертебральной боли. Препарат Мильгамма содержит 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин и 1000 мкг цианкобаламина. Инъекции практически безболезненны за счет наличия в составе 20 мг лидокаина и малого объема вводимого раствора.

Ввиду установленного влияния Мильгаммы и Мильгаммы композитум на процессы регенерации нервных волокон и миелиновой оболочки, данные препараты особенно широко используются при вертебральных и экстравертебральных формах поражения периферической нервной системы. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование комбинации тиамин, пиридоксин и цианкобаламина хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с острыми болями в спине отмечено в многочисленных работах. А.Б. Даниловым проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности препаратов Мильгамма, диклофенак и их комбинации при острых болях в нижней части спины. В исследовании было включено 60 пациентов, страдающих острыми неспецифическими болями в спине интенсивностью не менее 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Все больные были разделены на 3 группы, в каждой по 20 наблюдаемых. В 1-й группе («М») пациенты получали до 10 дней по 2,0 мл Мильгаммы, во 2-й («Д») — в течение такого же срока диклофенак внутримышечно по 75 мг/сут, в 3-й («М+Д») — ежедневно инъекции Мильгаммы (2,0 мл) и диклофенака (75 мг). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. Болевой синдром был представлен преимущественно мышечно-тоническими нарушениями во всех группах (100% во всех группах). Корешковые боли вследствие дискогенной компрессии отмечались: в группах «М» и «Д» — по 10%, в группе «М+Д» — в 20% случаев. Явления остеохондроза наблюдались в группе «М» в 95%, в группе «Д» в 100%, в группе «М+Д» — в 95% случаев. Интенсивность боли по ВАШ в сравниваемых группах до лечения

С самого начала...

Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

сохраняет нервные волокна



- Мильгамма® композитум содержит бенфотиамин, который блокирует основные молекулярные механизмы гипергликемического повреждения клеток¹⁾
- Мильгамма® композитум улучшает вибрационную и общую чувствительность, увеличивает скорость проведения по нерву^{2,3)}
- Предотвращает развитие микро- и макроангиопатии²⁾



Литература:

1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003(3); 294-299 2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 104 (1996): 311-316
3. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2008 Nov; 116(10): 600-5.

достоверно не отличалась. В группах «М» и «Д» имело место статистически достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ начиная со 2-го дня терапии и на протяжении всего курса лечения ($p < 0,001$). В группе «М+Д» достоверное снижение боли отмечено уже с 1-го дня терапии. При сравнении в целом эффективности лечения в изучаемых группах можно отметить значительное и последовательное уменьшение боли в течение всего срока терапии. К 3-му дню лечения во всех группах было достигнуто клинически значимое уменьшение интенсивности боли (более чем на 30%). При этом наибольшие изменения (уменьшение боли) в течение первых 3 дней наблюдались в группе «М+Д», однако эти отличия не достигали степени достоверности. Было показано, что достоверное анальгетическое действие проявляется после 2-й инъекции препарата. Эффект Мильгаммы оказался сопоставимым с эффектом диклофенака — классического обезболивающего средства — при значительно лучшем профиле переносимости Мильгаммы. Это может свидетельствовать о том, что комбинация витаминов группы В в Мильгамме обладает четким анальгетическим механизмом действия и не является результатом обычного традиционного физиологического воздействия этих витаминов [34]. В другом открытом контролируемом исследовании эффективности комплекса витаминов группы В (Мильгамма и Мильгамма композитум) у 38 пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией установлены эффективность препарата, позитивное влияние на невропатический компонент боли при радикулопатии, а также отмечено, что сочетание с НПВП потенцирует обезболивающий эффект и способствует более стойкому и длительному регрессу болевого синдрома [35].

Витамины группы В прочно вошли в арсенал лекарственных средств, используемых в амбулаторной практике при лечении пациентов с нейросенсорной тугоухостью различного генеза, преимущественно сосудистого, как изолированно, так и в сочетании с другими препаратами. Рекомендуемый курс лечения Мильгаммой при хронической нейросенсорной тугоухости — 4–6 нед 2 раза в год [36–38].

Лечение больных с поражением тройничного нерва также включает применение высоких доз витаминов группы В в виде препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум. Эффективность Мильгаммы при лечении больных с невро-

патической болью связывают с торможением (вероятно, серотонинергическим) ноцицептивной импульсации, а также ускорением регенерации аксонов и миелиновой оболочки периферических нервов. Схема применения Мильгаммы при тригеминальной лицевой боли включает назначение Мильгаммы в форме раствора для внутримышечного введения по 2 мл ежедневно в течение 10 или 15 дней, затем Мильгаммы композитум внутрь по 1 драже 3 раза в день в течение 6 нед [39]. Эффективность этих препаратов подтверждена О.В. Новиковой [40]: на 17–20-й день терапии отмечена положительная динамика неврологического статуса в 9 случаях из 17 в виде уменьшения алгического синдрома при тригеминальной невралгии, нарастания объема движений лицевой мускулатуры. Дольше восстанавливалась функция глазодвигательных и малоберцового нервов (до 1,5 мес). Очень важно то, что у пациентов одновременно уменьшались парестезии в конечностях, объективно определялось восстановление болевой, температурной чувствительности, улучшилась ходьба.

Украинские исследователи рекомендуют применение бенфотиамин при миелопатиях после проведения пульс-терапии и плазмафереза и при лечении когнитивных расстройств, связанных с дефицитом витамина В1. Авторы в числе прочих лекарственных средств использовали внутримышечные инъекции Мильгаммы в дозе 2,0 мл 1 раз в сутки на протяжении 10–14 дней с последующим переходом на пероральный прием по 1 драже 2–3 раза в сутки в течение 1–2 мес [41].

Таким образом, данные многочисленных исследований свидетельствуют о положительном влиянии Мильгаммы и Мильгаммы композитум на субъективные и объективные клинические показатели у больных с различными поражениями нервной системы. Дополнительным доводом в пользу назначения Мильгаммы и Мильгаммы композитум больным СД, имеющим поздние осложнения (невропатия, нефропатия, ретинопатия), служат результаты нескольких исследований, показавших улучшение состояния не только периферических нервов, но и почечной ткани и сетчатки на фоне приема Мильгаммы композитум. Все вышесказанное свидетельствует о том, что назначение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум позволяет проводить лечение и профилактику осложнений СД [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induced an antinociceptive effect in the acetic and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001;421:157–64.
2. Fu Q.-G., Carstens E., Stelzer B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1988;95:192–7.
3. Jurna I., Carlsson K.H., Komen W., Bonke D. 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;68:129–35.
4. 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;38:135–8.
5. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004573.
6. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами: Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2005;36 с.
7. Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: Benfotiamine and thiamine mononitrate. In: F.A. Gries, K. Federlin Benfotiamine in the Therapy of Polyneuropathy. New York: Georg Thieme Verlag; 1998:29–33.
8. Grefo A., Bifsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(4):276–7.
9. Bitsch R. Lipidlosliche thiaminderivate. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1989;1(29):65–68.
10. Loew D. Pharmacocinefics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(2):47–50.
11. Гурьева И.В. Новые возможности применения бенфотиамин для предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета. *РМЖ* 2005;15:999–1002.
12. Ledermann H., Wiedey K.D. Treatment of manifest diabetic polyneuropathy. *Therapiewoche*. 1989;39:1445–9.
13. Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study *Neurology* 1993;43:817–30.

14. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:311—6.
15. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY II trial. *Diabetes care* 2006;29:2365—70.
16. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). *Int J Clin Pharmacol and Therap* 2005;43(2):71—7.
17. Haupt E. 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout. 1997.
18. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600—5.
19. Winkler G., Pal B., Nagybeganyi E. et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999;49(3):220—4.
20. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100. *Журн неврол и психиатр* 1998;9:30—2.
21. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. *Клин фармакол и тер* 2003;2:6—9.
22. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Применение препарата мильгамма у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом. *Пробл репродукции* 2000;6.
23. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Kupich C. et al. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia* 2004;47:2235—46.
24. Stirban A. *Diabetes und Stoffwechsel*. 2005;1:32—3.
25. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией эффект антиоксидантной терапии. *Бюлл экспер биол и мед* 2000;10:437—42.
26. 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;9:1—6.
27. Vimk A.I., Park T.S., Stansberry K.B. et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957—73.
28. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И., Караханян К.С. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена. *Леч врач*. 2009;1.
29. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической невропатии. *Журн неврол и психиатр* 1999;6(99):18—22.
30. Woelk H., Lehl S., Bitsch R. et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol*. 1998;33(6):631—8.
31. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ* 2008;16(спец. вып.):35—9.
32. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1995;31:156—65.
33. Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990;19:116—20.
34. Данилов А.Б. Витамины группы В в лечении острых болей в спине: миф или реальность? *Леч врач* 2007;(4).
35. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журн неврол и психиатр* 2009;10:30—5.
36. Пальчун В.Т., Крюков А.И. *Вестн оторинолар* 1993;4:5—12.
37. Пальчун В.Т., Сагалович Б.М. *Вестн оторинолар* 1994;5:6:5—12.
38. Банова Б., Русев Ю. Лечение острой потери слуха и шума в ушах препаратом мильгамма (раствор для инъекций и мильгамма-драже). *Форум-медикс* 2000;№25,19 июня.
39. Грачев Ю.В., Шмырев В.И. Тригеминальная лицевая боль: систематика клинических форм, принципы диагностики и лечения. *Леч врач* 2008;(8).
40. Новикова О.В. Эффективность Мильгамма® драже в терапии диабетической полиневропатии. *Межд неврол журн* 2007;2:12.
41. Мурашко Н.К., Евтушенко С.К. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии неврологических заболеваний. *Здоровье Украины* 2008;12:52—3.
42. Строков И.А., Строков К.И., Афонина Ж.А. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. *Леч врач* 2008;(3).

С.А. Румянцева

РГМУ, Москва

Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии

COMPLEX THERAPY FOR HYPERTENSIVE AND MIXED ENCEPHALOPATHY

S.A. Rumyantseva

Russian State Medical University, Moscow

Arterial hypertension (AH) is one of the main causes of the occurrence and progression of different types of vascular pathology. AH-associated functional and morphological impairments of the brain are the severe symptom complexes of hypertensive encephalopathy (HE), which require continuous correction. The measures for the prevention and treatment of all cardiovascular diseases, including HE, involve adequate correction of AH, correction of energy neuronal homeostatic disorders, as well as a harmonious combination of psychotherapeutic and pharmacological exposures.

Key words: arterial hypertension, hypertensive encephalopathy, asthenia, correction, actovegin.

Sofia Alekseyevna Rumyantseva: sofirum@yandex.ru

Сердечно-сосудистая патология, приводящая к острым и хроническим формам сердечной и сосудисто-мозговой недостаточности, уже давно переросла из медицинской в социальную проблему.

Именно на долю болезней системы кровообращения (сосудистой патологии) приходится в настоящее время большинство летальных исходов в популяции (см. рисунок).

Одной из главных причин возникновения и прогрессирования разных видов сосудистой патологии является артериальная гипертензия (АГ).

АГ может быть диагностирована у пациента, если систолическое АД при минимум 2 измерениях во время 2 визитов и более к врачу >140 мм рт. ст., а диастолическое >90 мм рт. ст. Необходимо оговориться, что эти по-