

# Терапевтические возможности применения препарата

# Тригамма®

## в неврологической практике



МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ  
им. Н. А. СЕМАШКО

# Терапевтические возможности применения препарата Тригамма® в неврологической практике

*д.м.н., профессор Дамулин И. В., кафедра нервных болезней  
ММА им. И. М. Сеченова;*

---

## ВВЕДЕНИЕ

Витамины группы В применяются в клинической практике для лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы, включая моно- и полиневропатии, энцефало- и миелопатии дефицитарного генеза, а также при системных заболеваниях, связанных с доказанным недостатком витаминов этой группы.

Дефицит витаминов группы В может возникать при строгом соблюдении несбалансированной диеты, при применении ряда лекарственных препаратов (например, изониазида), действии различных токсических веществ (этанола) или после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, при заболеваниях кишечника, сопровождающихся нарушениями всасывания. Некоторые наследственные заболевания также сопровождаются дефектами метаболизма витаминов группы В (пиридоксин-ассоциированная эпилепсия). Проведенные исследования показали, что недостаток витаминов группы В даже в развитых странах - совсем не редкость. Так, в США и Великобритании недостаток витамина В12 отмечается у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах [13].

Использование водорастворимых витаминов группы В для лечения в виде таблеток имеет свои ограничения, которые в первую очередь касаются тиамина. Небольшие дозы водорастворимого тиамин разрушаются в кишечнике тиаминазой, вследствие этого биодоступность витамина низкая. Увеличение дозы приводит к возникновению эффекта «насыщения», что связано с блокированием его переноса из кишечника в кровь, концентрация витамина в крови при этом не увеличивается. Достижение высоких терапевтических концентраций возможно только при использовании парентеральных форм. Причем для лечения большинства заболеваний целесообразно применение витаминов группы В в комплексе, что оказывает неспецифическое положительное действие на функциональное состояние структур центральной и периферической нервной системы.

В неврологической практике наиболее востребованными и физиологически обоснованными в настоящее время среди витаминов группы В можно считать комбинацию витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Компанией ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко» разработана парентеральная форма данных витаминов, которая выпускается под названи-

ем **Тригамма®**, особенности которого будут рассмотрены в дальнейшем.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

**Тиамин или витамин В<sub>1</sub>** (рис. 1) является важнейшим компонентом системы проведения возбуждения в нервных волокнах, участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон.

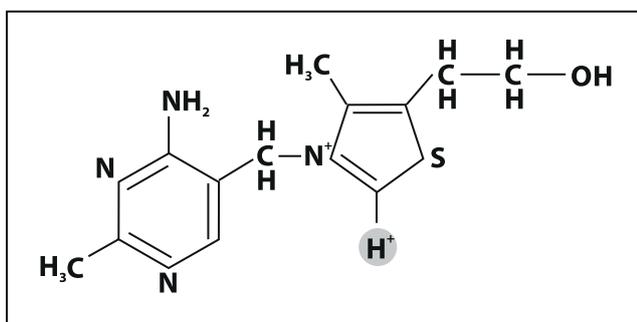


Рис. 1. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)

Метаболиты тиамин играют важную роль в проведении возбуждения в нервных структурах. Дефицит тиамин вызывает различные нарушения обменных процессов. Уже на начальных стадиях недостаточности В<sub>1</sub> возникает нарушение окислительно-восстановительных процессов, происходит блокирование транскетолазной реакции, что приводит к недостаточному образованию NADH и рибозо-5-фосфата (они необходимы для биосинтеза жирных кислот), ряда гормонов, аминокислот и нуклеиновых кислот, соляной кислоты в желудке и холестерина. На более поздних стадиях недостаточности тиамин происходит накопление в тканях и органах пировиноградной, α-кетоглутаровой, глиоксиловой, щавелевоуксусной кислот и кетопроизводных других кислот, оказывающих прямое токсическое воздействие, в том числе на

периферические нервы с развитием аксональной дегенерации и демиелинизации.

Дефицит тиамин играет ведущую 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.

АЛП начинается с дистальных отделов нижних конечностей, затем, по мере прогрессирования процесса, могут вовлекаться проксимальные отделы ног и дистальные отделы рук [40]. В большинстве случаев алкогольная полиневропатия развивается медленно, хотя известны случаи острого развития полиневропатии у больных алкоголизмом [23], что может наблюдаться и при неалкогольном дефиците тиамин [10]. В основе патогенеза алкогольной полиневропатии лежит как прямое токсическое действие этанола и его метаболитов (ацетальдегида), так и недостаток поступления в организм тиамин, в том числе связанный не только с плохим питанием больных алкоголизмом, но и наличием синдрома мальабсорбции [52, 53].

Нарушение обмена тиамин играет важную роль в развитии периодической атаксии, атаксии Фридрейха и спиноцеребеллярной атаксии I типа. У пациентов с указанной патологией отмечено снижение содержания тиамин в спинномозговой жидкости.

**Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>)** – групповое название трех производных пиримидина: пиридоксина, пиридоксаля и пиридоксамина (рис. 2).

Активной формой витамина В<sub>6</sub> является пиридоксаль-5-фосфат (PLP), кото-

рый выступает в роли кофермента более чем в 100 ферментативных реакциях.



Рис. 2. Витмин В<sub>6</sub> (пиридоксин)

Действие пиридоксина связано с обменом холина и незаменимых ненасыщенных жирных кислот. Он непосредственно участвует в метаболизме белков, синтезе и транспортировке аминокислот, в обмене липидов, выработке энергии в организме; стимулирует синтез гемоглобина в эритроцитах; участвует в синтезе нейромедиаторов центральной и периферической нервной систем, а также в процессах миелинизации нервов.

Наиболее выраженные симптомы недостаточности пиридоксина развиваются со стороны нервной системы. Уже в раннем детском возрасте дефицит пиридоксина может вызывать возникновение судорожных пароксизмов с нарушением сознания, что может быть связано с недостаточным синтезом тормозных медиаторов в головном мозге, в частности, ГАМК.

Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде «покалывания иголками».

**Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>)** – комплексное соединение, играющее важную роль в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также в процессах миелинизации нервных волокон (рис. 3).

Цианокобаламин оказывает гемопоэ-

тическое, метаболическое действие; участвует в углеводном, белковом, липидном обмене; повышает регенерацию тканей; улучшает функционирование нервной системы; регулирует свертывающую систему крови; снижает содержание холестерина и гомоцистеина в крови, увеличивает лецитин/холестерин-овый индекс.

Недостаток витамина В<sub>12</sub> проявляется в первую очередь пернициозной анемией и различными неврологическими нарушениями [14]. Неврологические нарушения при В<sub>12</sub>-дефицитном состоянии, включая деменцию, другие психические расстройства, фуникулярный миелоз и полиневропатию, примерно у 15% больных могут протекать без характерных гематологических изменений. В контролируемом исследовании на 78 здоровых добровольцах было показано, что постоянное использование водки или красно-

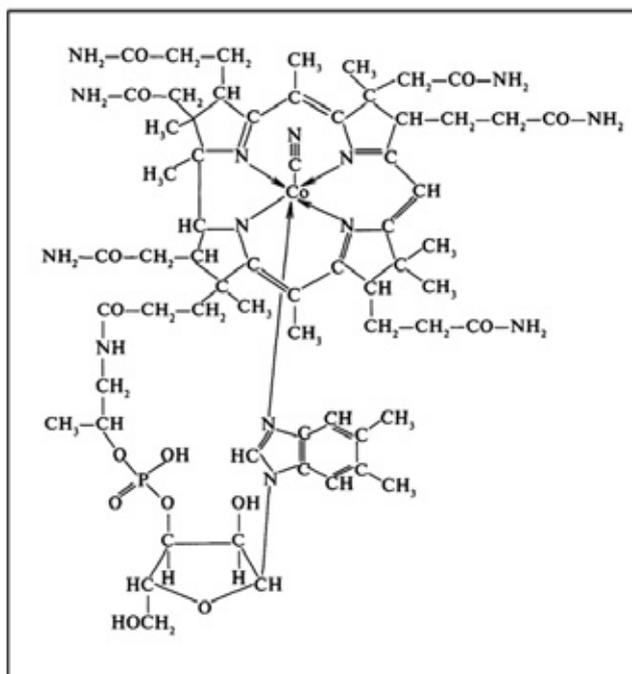


Рис. 1. Витмин В<sub>12</sub> (цианокобаламин)

го вина в течение 2 недель достоверно уменьшали содержание в плазме витамина  $B_{12}$  [25].

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

Витамины  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$  в ряде случаев эффективны и при отсутствии их дефицита в связи с активным участием этих веществ в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы, например при диабетической полиневропатии, лечении болевых синдромов. Поэтому витамины группы В часто называют нейротропными. Кроме того, было обнаружено, что тиамин, пиридоксин и цианкобаламин в больших дозах проявляют новые лекарственные свойства, отличные от хорошо известного физиологического воздействия «природных» витаминов.

Так, пиридоксин оказывает положительное влияние на различные варианты эпилепсии, и при резистентных к лечению формам эпилепсии с очень ранним началом рекомендуется его назначение. Терапевтические дозы пиридоксина (от 50 мг/сутки) в некоторых случаях способны полностью прекратить приступы [28].

В ряде ситуаций пиридоксин позволяет уменьшить или прекратить побочные эффекты антиконвульсантов [29], а также проявляет и антидепрессивный эффект, связанный с участием в качестве кофактора в процессе синтеза катехоламинов [16].

Тиамин оказывает положительный эффект не только при полиневропатиях, связанных с его дефицитом, но и при токсическое алкогольной полиневропатии, энцефалопатии Вернике и алкогольной деменции [5].

Так, 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 тиаминдефицитной полиневропатии [49]. 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 же 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 [50].

Было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое вошли 325 пациентов с АЛП [51]. Первая группа пациентов получала комплекс витаминов группы В (перорально в течение 12 недель, витамины  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), вторая группа больных дополнительно получала фолиевую кислоту (1 мг), третья группа – плацебо. Несмотря на то, что доза водорастворимого тиамина 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 координаторных проб ( $p < 0,05$ ). Не было статистически значимых различий между группой, получавших комплекс витаминов группы В, и группой, у которой к нему была добавлена фолиевая кислота. В исследование были включены больные алкоголизмом, имеющие сенсорную форму полиневропатии, поэтому можно предположить, что причиной формирования патологии пе-

риферических нервов преимущественно было токсическое действие этанола, а не дефицит тиамин. Хороший эффект комплекса витаминов группы В показывает, что целесообразно назначать его больным алкоголизмом при наличии полиневропатии независимо от ее преимущественных патогенетических механизмов (этанолового или тиаминного).

Способность тиамин, пиридоксин и цианокобаламин уменьшать боль хорошо известна клиницистам. Так, витамин В<sub>12</sub> применяется в различных странах для терапии боли с 1950 г. [37, 38]. Целый ряд экспериментальных исследований подтвердил отчетливый обезболивающий эффект данных витаминов и их комплексов при невропатической боли. В доклинических исследованиях при сдавлении дорзального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в ряде случаев эффективны и при отсутствии уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения данных витаминов вызвали 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 цианокобаламина (73% случаев) и тиамин (58% случаев). Одновременное введение тиамин или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев) [18]. Действие витамина В<sub>12</sub> на невропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллоди-

нию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок, что, в частности, не отмечается на фоне назначения диклофенака [24].

В эксперименте было показано, что активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва при инфузиях комплекса витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> уменьшается, причем этот эффект носит дозозависимый характер. Несколько повторных инфузий более эффективны, чем однократное введение комплекса витаминов группы В [8]. Витамины группы В оказывают влияние не только на невропатическую, но и на «воспалительную» боль. В эксперименте с формалиновой моделью «воспалительной», т.е. ноцицептивной, боли было продемонстрировано, что комбинация В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> оказывает антиноцицептивный эффект, что предполагает действие данной комбинации на синтез и/или действие альгогенов воспаления [7].

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, радикулопатиями, невралгиями, отмечено значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69% случаев [11]. В обзоре работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) I. Jurna в 1998 г. 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) [12]. В отечественном исследовании при сравнении групп больных, парентерально получавших комплексный препарат витаминов группы В, содержащий пиридоксин,

тиамин и цианокобаламин, или диклофенак, выявлена высокая эффективность монотерапии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии с умеренной или выраженной болью комплексным препаратом витаминов группы В. Комбинированная терапия диклофенаком и комплексным препаратом пиридоксина, тиамин и цианокобаламина дала более выраженное уменьшение болей в спине, чем монотерапия любым из этих препаратов, при этом монотерапия комплексным препаратом витаминов группы В отличалась лучшей переносимостью и безопасностью [37].

Представляет интерес возможность использования комплексов витаминов группы В при лечении туннельных синдромов. Результаты 8 работ подтверждают факт уменьшения клинических проявлений и электрофизиологических нарушений при карпальном синдроме в результате введения комплекса пиридоксина, тиамин и цианокобаламина, что может быть связано либо с их антиноцицептивным действием, либо со скрытой недостаточностью витаминов данной группы [3].

Витамины группы В также используются для лечения диабетической полиневропатии (ДПН). Показано, что тиамин способен ингибировать образование токсичных промежуточных продуктов обмена глюкозы у экспериментальных животных и человека [9, 41, 43, 54]. В эксперименте с культурой эндотелиальных клеток сосудов человека продемонстрирована способность тиамин предотвращать развитие апоптоза, связанного с высоким уровнем глюкозы [8]. Назначение тиамин уменьшает перекисное окисление липидов, выраженность оксидативного стресса и эндотелиальную дисфункцию. Важно, что действие тиамин при ДПН связано не с его дефицитом, а с активацией фермента транскетолазы [47].

В результате действия тиамин отмечено морфологически подтвержденное предотвращение изменений сетчатки [48] и начинающейся нефропатии [42].

В некоторых экспериментальных работах получены данные, свидетельствующие о возможном прямом антиоксидантном эффекте витаминов группы В [22]. В эксперименте продемонстрирована способность тиамин уменьшать гипоперфузию и улучшать оксигенацию тканей, восстанавливать эндотелий-зависимую вазодилатацию и ингибировать апоптоз [46].

При использовании комбинации тиамин с пиридоксин для лечения больных с ДПН определенное влияние на патогенетические механизмы формирования заболевания оказывает не только тиамин, но и пиридоксин, активная форма которого препятствует прогрессированию поздних осложнений сахарного диабета [19]. В эксперименте на животных активные метаболиты пиридоксина предотвращали цитотоксичность, вызванную оксидативным стрессом и перикисным окислением липидов [26]. В рамках двойного слепого контролируемого исследования изучили влияние витамина В<sub>6</sub> на эндотелиальную дисфункцию у 124 детей с сахарным диабетом 1-го типа. Введение 100 мг пиридоксина уже через 2 ч уменьшало эндотелиальную дисфункцию, и это улучшение сохранялось в период 8-недельной терапии витамином В<sub>6</sub> [21].

Цианокобаламин также способен вызывать уменьшение проявлений ДПН. Анализ семи клинических контролируемых исследований, проведенных с 1954 по 2004 г.г., в которых изучалась эффективность витамина В<sub>12</sub> при ДПН, показывает, что его применение способно уменьшить боль и парестезии, симптомы поражения вегетативной нервной системы [23].

В настоящее время препараты комплекса витаминов группы В не менее ши-

роко, чем антиоксиданты, используются для лечения ДПН. В основном применяются препараты комплексов тиамин, пиридоксина, цианокобаламина, содержащие большие дозы лекарственных веществ, которые способны улучшать структурное и функциональное состояние периферических нервов при ДПН за счет активного воздействия на состояние нервных волокон [20, 27, 50].

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Комплексная терапия витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> снижает уровень гомоцистеина у человека, повышение которого является фактором риска развития атеросклероза, тромбозов, сосудистых заболеваний головного мозга и деменции, увеличивает эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс [30, 32, 33]. По данным клинических исследований, снижение уровня гомоцистеина путем назначения тиамин, пиридоксина и кобаламина достоверно снижает риск развития инсульта [63]. У больных, перенесших инсульт, короткий курс лечения витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> достоверно уменьшал уровень гомоцистеина, толщину интима-медиа коротких артерий и улучшал вазодилатацию [31].

Таким образом, стратегия комплексной нейротропной фармакотерапии постепенно завоевывает новые позиции в медицине, прежде всего в неврологии. Препараты, содержащие комплекс витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, заняли прочное место в лечении различных поражений как центральной, так и периферической нервной системы. При этом за счет сочетанного действия данных витаминов и потенцирования их эффектов достигается большая клиническая эффективность, нежели чем при использовании всех витаминов по отдельности (М.И. Балаболкин, 2002, Stracke H. et al., 1996).

## ОСОБЕННОСТИ ПРЕПАРАТА ТРИГАММА®

1. Препарат Тригамма® содержит витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в высоких дозах в комбинации с лидокаином и является экономически более доступным для широкого круга пациентов, в отличие от аналогичных препаратов.

2. В ампуле препарата Тригамма® (всего 2 мл), рассчитанной на одно введение, содержится 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1 мг цианокобаламина и 20 мг лидокаина гидрохлорида. Малый объем препарата для однократного введения, а также местный анестетик лидокаин, входящий в состав препарата, делает инъекции Тригаммы® практически безболезненными и позволяет увеличить приверженность пациентов к терапии.

3. Лидокаин, являющийся производным ацетанилида, в отличие от новокаина не содержит в своем составе парааминобензойной кислоты и поэтому не оказывает антисульфаниламидного действия.

4. Кроме того, более низкая дозировка лидокаина, по сравнению с аналогичными препаратами, обеспечивает дополнительное преимущество в виде снижения потенциального риска возникновения токсических реакций.

Таким образом, при использовании в качестве анестетика в составе Тригаммы® лидокаина имеется ряд преимуществ: не наблюдается конкуренции с сульфаниламидными препаратами и не уменьшается их антибактериальное и сахароснижающее действие. Благодаря включению в состав Тригаммы® лидокаина препарат особенно эффективен в острых случаях и для достижения максимально быстрого обезболивающего эффекта.

5. Благодаря инновационным технологиям, в одной ампуле Тригаммы®

совмещены несколько действующих веществ, которые ранее традиционно вводились отдельно. Следовательно, помимо эффективности и высокого качества, указанный поливитаминный комплекс имеет еще одно положительное свойство – удобство в применении: вместо трех внутримышечных инъекций достаточно одной инъекции. Применение высоких доз витаминов группы В в составе Тригаммы® способствует достижению максимального нейропротекторного эффекта.

6. Ввиду установленного влияния мультивитаминного комплекса Тригамма® на процессы регенерации нервных волокон и миелиновой оболочки, данный препарат особенно рекомендуется для терапии заболеваний периферической нервной системы различного генеза. Использование препарата Тригамма® в лечении пациентов с острыми вертеброгенными болевыми синдромами способствует регрессу или значительному ослаблению боли, улучшению качества жизни больных.

7. При центральных миелинопатиях (в частности, при рассеянном склерозе) после проведения пульс-терапии и плазмафереза в числе прочих лекарственных средств также целесообразно применение препарата Тригамма® внутримышечно в дозе 2,0 мл один раз в сутки на протяжении 14 дней с последующим переходом на прием пероральных форм комплексных препаратов витаминов группы В.

8. Тригамма® может с успехом применяться при других заболеваниях, сопровождающихся невралгическим синдромом: невралгии тройничного нерва, межреберной невралгии, болевом радикулярном синдроме, туннельных синдромах.

9. Еще одним важным качеством Тригаммы® является способность усили-

вать и пролонгировать анальгетический эффект, достигаемый путем назначения базисной терапии невралгических синдромов – НПВП и антиконвульсантов, что объясняется наличием собственного многостороннего антиноцицептивного эффекта препарата, а также суммацией действия с препаратами базисной терапии на различные механизмы формирования боли. Накопление опыта применения Тригаммы® в качестве компонента нейротропной терапии не только при состояниях, ассоциированных с дефицитом витаминов группы В, но и при заболеваниях периферической нервной системы, сопровождающихся болью, позволит оптимизировать существующие терапевтические схемы и улучшить прогноз.

#### **Список литературы:**

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. Kobzar G., Mardia V., Ratsep I. et al. *Effect of vitamib B(6) vitamers on platelet aggregation // Platelets – 2009 – Vol.20 – P.120–124.*
5. 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*
6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz* – 1998 – Vol.12 (2) – P.136–141.

13. Allen L.H How common is vitamin B12 deficiency // *Am J Clin Nutr* – 2009 – Vol.89 (2) – P.6935–6965.

14. 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.

15. Hung K.L., Wang C.C., Huang C.Y. et al. Cyanocobalamin, vitamin B12, depresses glutamate release through inhibition of voltage-

dependent Ca<sup>2+</sup> influx in rat cerebrocortical nerve terminals // *Eur J Pharmacol* – 2009 – Vol.602 (2–3) – P. 230–237.

16. 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.

17. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes* – 2005 – Vol.54 – P. 1615–1625.

18. 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.

19. 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.

20. Луцкий И.С. Витамины группы В в клинической практике // *Новости медицины и фармации*, № 2(12) 2007

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Granados-Soto V., Sanchez-Ramirez G., La-Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallodinic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc* – 2004 – Vol.47 – P.92–94.

25. 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.

26. 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.

27. Чуканова Е.И. Мильгамма® в терапии болевых синдромов // *Медицинский вестник №10*, 2009

28. Wang H.S., Kuo M.F. Vitamin B6 related epilepsy during childhood // *Chang Gung Med J* – 2007 – Vol.30 (5) – P.396–401.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Fisher M., Lees K. Nutrition and stroke prevention // *Stroke* – 2006 – Vol.37 – P.2430–2435.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Данилов А.Б. Витамины группы В в лечении острых болей в спине: миф или реальность? // *Лечащий врач* – 2007. – №4. – С. 1–8.

38. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль – «Боргес». – 2007. – С. 191.

39. Строчков И.А., Алексеев В.В., Айзенберг И.В., Володина А.В. Острая алкогольная полиневропатия // *Неврологический журнал.* – 2004. – Т.9. – №1. – С. 45–50.

40. 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.

41. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // *Cochrane Database Syst Rev* – 2008 – (3) – CD004573.

42. 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.

43. 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.

44. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication // *Nature*, 2001, Vol.414, P.813–820.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. Haupt E. *Doppelblinde, placebokontrollierte untersuchung zur klinischen wirksamkeit und vertuglichkeit von benfotiamin ankermann dragees bei diabetischen polyneuropathien* // *Kongreubericht*, 1995, Vol.32, P.2.

49. Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилук В.И. *Клинико-фармакологические аспекты применения комплексов витаминов группы В в терапии вертеброневрологических болевых синдромов* // *Медицинская газета «Здоровье Украины»*, № 251, май 2009 года

50. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. *Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний* // *РМЖ, Неврология*.

*Психиатрия*, том 17, № 11 2009

51. 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..

52. Ryle P.R., Thompson A.D. *Nutrition and vitamins in alcoholism* // *Contemp Issues Clinic Biochem* – 1984 – P.188–224.

53. Schmidt J. *Wirksamkeit von benfotiamin bei diabetischer neuropathie – breite anwendungsbeobachtung unterstreicht praxisbenefit* // *Der KaSSENARZT, Helt*, 2002, 14/15, P.40–43.

54. 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.

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:**

ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко»

ул. Большие Каменщики, д. 9, г. Москва, 115172

служба маркетинга: +7 (495) 911-37-77

служба продаж: +7 (495) 912-71-61

аптечный пункт: +7 (495) 912-70-32

e-mail: market@mhfp.ru

<http://www.mhfp.ru>

---