

Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией

Д.И. Трухан[✉], И.В. Друк

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Последние десятилетия ознаменовались бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Одним из частых осложнений СД является диабетическая полинейропатия (ДПН). По оценкам экспертов, ДПН развивается у 50% больных СД и у 10–30% пациентов в преддиабетическом состоянии. В отечественных клинических рекомендациях и алгоритмах вопросы терапии ДПН рассматриваются только в аспекте препаратов, применяемых для лечения ее болевой формы. В рекомендациях международных экспертов важное место занимает патогенетически ориентированная фармакотерапия (α-липоевая кислота и бенфотиамин). Рассмотрено применение витаминов группы В для лечения ДПН. Проведен поиск соответствующих источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 12.04.2024. Опыт применения витаминов группы В показывает, что максимальная эффективность достигается при использовании их в комплексе, что обусловлено взаимодополняющим действием каждого отдельного витамина. Применение комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ при ДПН нормализует рефлекторные реакции, помогает устранить нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по нервным волокнам, оказывает умеренное анальгетическое действие.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение, витамин В₁, витамин В₆, витамин В₁₂, комплекс витаминов группы В, Комбилипен®

Для цитирования: Трухан Д.И., Друк И.В. Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией. Consilium Medicum. 2024;26(4):269–275. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202756

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review

Dmitry I. Trukhan[✉], Inna V. Druk

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Recent decades have been marked by a rapid increase in the number of patients suffering from diabetes. The development and progression of complications of the disease have the greatest impact on the life prognosis of patients with diabetes mellitus. One of the common complications of diabetes mellitus is diabetic polyneuropathy. According to expert estimates, diabetic polyneuropathy develops in 50% of patients with diabetes mellitus and in 10–30% of patients in a prediabetic state. In domestic clinical recommendations and algorithms, the treatment of diabetic polyneuropathy is considered only in terms of drugs used to treat the painful form of diabetic polyneuropathy. In the recommendations of international experts, pathogenetically oriented pharmacotherapy (alpha-lipoic acid and benfotiamine) occupies an important place. As part of the review, we examined the use of B vitamins for the treatment of diabetic polyneuropathy. We searched for relevant sources in the PubMed and Scopus information databases, including the time period up to 12.04.2024. Experience with the use of B vitamins shows that their maximum effectiveness is achieved when they are used in combination, which is due to the complementary effect of each individual vitamin. The use of a combination of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ for diabetic polyneuropathy normalizes reflex reactions, helps eliminate sensitivity disorders, increases the speed of conduction along nerve fibers, and has a moderate analgesic effect.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₁₂, vitamin B complex, Combilipen®

For citation: Trukhan DI, Druk IV. Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):269–275. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202756

Период конца 2-го – начала 3-го тыс. ознаменовался бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). В Российской Федерации, как и во всех странах мира, СД становится все более распространенным заболеванием. Подавляющее большинство больных составляют пациенты с СД 2-го типа (СД 2). По данным Федерального регистра СД, на 01.01.2023 на диспансерном учете состояли 4 962 762 человека (3,42% населения), из них: 92,3% (4 581 990) – с СД 2, 5,6% (277 092) – с СД 1-го типа (СД 1), 2,1% (103 680) – с другими типами СД,

в том числе 8758 женщин с гестационным СД [1]. Однако в приведенных данных недооценивается реальное число пациентов, поскольку учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION показали, что 54% случаев СД 2 не диагностированы [2]. Данные Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) также свидетельствуют о том, что на 1 больного с установленным диагнозом СД 2 приходится минимум 1 пациент, у которого

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Друк Инна Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: drukinna@yandex.ru

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Inna V. Druk – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

го СД 2 еще не диагностирован [3]. Таким образом, реальное число больных СД в Российской Федерации составляет не менее 11–12 млн человек (около 7% населения).

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Одним из частых осложнений СД является диабетическая полинейропатия (нейропатия) – ДПН [4, 5], представляющая собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон (НВ) в результате СД [6, 7].

Распространенность ДПН при нарушенной толерантности к глюкозе, согласно данным эпидемиологических исследований, составляет 10–13%, а при явном СД 2 – 35–55% [8]. По оценкам других экспертов, ДПН развивается у 50% пациентов с СД и у 10–30% больных в преддиабетическом состоянии [9, 10].

Основными факторами риска развития ДПН являются гипергликемия при СД 1 и метаболический синдром при СД 2 [11]. Хотя гликемический контроль помогает предотвратить ДПН у пациентов с СД 1, он дает умеренные преимущества или не дает никаких преимуществ в предотвращении ДПН у пациентов с СД 2, вероятно, из-за наличия сопутствующих заболеваний [11]. Основными патогенетическими механизмами ДПН признаны активизация полиолового пути метаболизма глюкозы, ангиопатия *vasa nervorum*, оксидативный стресс, дефицит миоинозитола, а также недостаточность оксида азота. При СД 2 значима роль и нарушений липидного обмена [6, 12]. Все больше внимания уделяется роли метаболических факторов в развитии и прогрессировании ДПН [13]. Все перечисленные механизмы приводят к снижению скорости проведения возбуждения по НВ.

Выделяют [6, 7] сенсомоторную нейропатию (поражение соматической нервной системы – НС, сопровождающееся снижением различных видов чувствительности, атрофией межкостных мышц, ригидностью суставов и характерной деформацией стопы) и автономную нейропатию (поражение симпатического и парасимпатического отдела периферической НС – ПНС).

В отечественных клинических рекомендациях и алгоритмах [1, 6, 7] вопросы лечения ДПН рассматриваются только в аспекте препаратов, применяемых для лечения болевой формы ДПН. В рекомендациях Международного экспертного консенсуса [14] вопросы лечения ДПН рассматриваются шире и отмечается, что оно включает в себя такие 3 краеугольных камня, как:

- 1) модификация образа жизни, оптимальное лечение СД, направленное на достижение нормогликемии, вмешательство в отношении многофакторного сердечно-сосудистого риска;
- 2) патогенетически ориентированная фармакотерапия (например, α -липоевая кислота и бенфотиамин);
- 3) симптоматическое лечение нейропатической боли, включая обезболивающую фармакотерапию (антидепрессанты, противосудорожные средства, опиоиды, пластырь с капсаицином 8% и их комбинации) и нефармакологические варианты [14].

В ряде недавних обзоров отмечается важность патогенетически ориентированных методов лечения [15]. Эффективность и высокая безопасность патогенетически ориентированной фармакотерапии продемонстрированы в нескольких метаанализах (α -липоевая кислота) и рандомизированных клинических исследованиях – КИ (бенфотиамин) [16]. Бенфотиамин и α -липоевая кислота действуют на определенные пути развития ДПН, такие как усиление окислительного стресса – ОС (α -липоевая кислота оказывает антиоксидантное действие) и избыточное производство продуктов гликозилирования (бенфотиамин может ингибировать их продукцию за счет норма-

лизации уровня глюкозы) [17]. Бенфотиамин действует посредством активации транскетолазы и, соответственно, ингибирует альтернативные пути, запускаемые неконтролируемым притоком глюкозы в клетки, включая пути полиола, гексозамина, протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования [18, 19].

В рамках обзора мы рассмотрели применение витаминов группы В для лечения ДПН. Нами проведен поиск соответствующих источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 12.04.2024.

Тиамин. Тиамин (витамин В₁) играет ключевую роль в процессах углеводного обмена (УО), имеющих решающее значение в обменных процессах нервной ткани (участвует в синтезе нейромедиаторов и проведении нервного импульса – НИ), а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе тиаминпирофосфата и аденозинтрифосфата. Он также участвует в производстве энергии в митохондриях и синтезе белка. Его дефицит приводит к дисфункции митохондрий, накоплению лактата и пирувата [20].

Тиамин необходим для правильного функционирования НС, сердца и мышц. Дефицит тиамина – опасное для жизни состояние, приводящее к различным нарушениям и поражениям нервов и головного мозга, по крайней мере у позвоночных [21]. Тиамин является коферментом в реакциях окислительного декарбоксилирования α -кетоглутаровой и пировиноградной кислот, а также принимает активное участие в процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани. Благодаря этому он способен активировать процессы энергетического метаболизма в ПНС, поддерживать протекание восстановительных процессов при ее поражении [22].

Первые сообщения о связи между тиамином и диабетом относятся к 1940-м годам. Установлено, что низкий уровень запасов тиамина в организме связан с СД, поскольку тиамин напрямую влияет на УО. Несколько лет спустя роль дефицита тиамина в развитии ДПН стала очевидной, а в некоторых пилотных исследованиях оценивали предполагаемые эффекты добавок тиамина. Однако применение тиамина и его липофильного производного бенфотиамина для лечения данного осложнения получило официальное одобрение только в конце 90-х годов прошлого века [23].

В британском обзоре отмечено, что накопление триозофосфатов, возникающее в результате высоких концентраций цитозольной глюкозы при гипергликемии, является одним из вероятных или потенциальных триггеров биохимической дисфункции, приводящей к развитию диабетических осложнений. Воздействовать на данный механизм можно путем удаления избытка триозофосфатов через восстановительный пентозофосфатный путь. Данный путь нарушается при экспериментальном и клиническом СД ввиду умеренного дефицита тиамина. В результате снижается экспрессия и активность тиамин-зависимого фермента транскетолазы – пейсмейкерского фермента восстановительного пентозофосфатного пути. Коррекция дефицита тиамина при экспериментальном СД с помощью терапии высокими дозами тиамина и пролекарства тиаминмонофосфата бенфотиамина восстанавливает утилизацию триозофосфатов по восстановительному пентозофосфатному пути при гипергликемии, что предотвращает множественные механизмы биохимической дисфункции, в частности активацию протеинкиназы С, активацию гексозаминового пути, усиление гликирования и ОС, а в конечном итоге – развитие начинающейся ДПН, нефропатии и ретинопатии [24]. Кроме того, тиамин и бенфотиамин оказывают ряд других важных эффектов при экспериментальном СД: заметное снижение повышенного диуреза и глюкозурии без изменения гликемического статуса. Высокие дозы тиамина способны корректировать дислипидемию при экспериментальном СД, нормализуя уровень холестерина и триглицеридов [24].

Тиамин блокирует 3 пути метаболического повреждения, обусловленные гипергликемией, которые включают путь образования конечного продукта гликирования, путь протеинкиназы С и путь гексозамина [25]. Британские ученые отмечают, что введение тиамин может предотвратить образование вредных побочных продуктов метаболизма глюкозы, уменьшить ОС и улучшить функцию эндотелия [26].

Тиамин является важным кофактором УО, а у людей с СД наблюдается дефицит тиамин [27]. В пакистанском исследовании «случай-контроль» отмечено снижение уровня тиамин у больных СД 1 и СД 2 по сравнению с лицами без СД. Уровни гликированного гемоглобина и глюкозы в крови натощак достоверно коррелировали с уровнем тиамин у больных СД 1 (коэффициент корреляции Пирсона – $r=0,465$; $p<0,001$) и СД 2 ($r=0,360$; $p=0,005$) [28].

В обзоре, посвященном роли витаминов и их производных в лечении метаболического синдрома [29], отмечается, что производные тиамин – бенфотиамин и пиридоксин (витамин В₆) – обладают антивозрастными свойствами, что делает их ценными терапевтическими адъювантами при лечении диабетических осложнений.

Бенфотиамин. Для компенсации дефицита тиамин разработано несколько предшественников тиамин с более высокой биодоступностью, включая бенфотиамин, который обладает большей биодоступностью и лучше проникает в ткани, чем тиамин. Исследования показали его антиоксидантный и противовоспалительный потенциал в активированных иммунных и глиальных клетках. Он также уменьшает осложнения, наблюдаемые при СД 2, оказывает благотворное воздействие в эксперименте на мышечных моделях нейродегенеративных заболеваний. Бенфотиамин представляет собой готовый агент, используемый для поддержания здоровья нервов, содействия здоровому старению и поддержки метаболизма глюкозы [21].

В обзоре индийских ученых [30] отмечается, что бенфотиамин (S-бензоилтиамин О-монофосфат) представляет собой синтетическое S-ацильное производное тиамин. После абсорбции бенфотиамин дефосфорилируется экто-щелочной фосфатазой до жирорастворимого S-бензоилтиамин. Транскетолаза – это фермент, который направляет предшественников конечных продуктов гликирования (AGE) на пентозофосфатный путь. Введение бенфотиамин повышает уровень внутриклеточного тиаминдифосфата, кофактора, необходимого для активации транскетолазы, что приводит к снижению уровня AGE в тканях. Повышенный уровень AGE вовлечен в индукцию и прогрессирование осложнений, связанных с СД. Хроническая гипергликемия ускоряет реакцию между глюкозой и белками, приводящую к образованию AGE, которые формируют необратимые поперечные связи со многими макромолекулами, такими как коллаген. При СД AGE накапливаются в тканях ускоренными темпами. Экспериментальные исследования показали, что связывание AGE с их специфическими рецепторами активирует главным образом моноциты и эндотелиальные клетки, следовательно, индуцирует различные воспалительные явления. Более того, AGE повышают статус ОС при СД, что может дополнительно способствовать функциональным изменениям в контроле сосудистого тонуса, наблюдаемым при СД. Антивозрастные свойства бенфотиамин, безусловно, делают его эффективным для лечения ДПП и других осложнений – нефропатии и ретинопатии [30]. Несколько исследований показали, что бенфотиамин также модулирует пути, отличные от AGE, такие как арахидоновая кислота, нуклеарный фактор каппа-би, протеинкиназа В, митоген-активируемые протеинкиназы, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2, сигнальные пути [31].

Бенфотиамин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые опосредованы механизмом, независимым от коферментной функции

тиаминдифосфата. Бенфотиамин не имеет побочных эффектов и улучшает когнитивные результаты у пациентов с легкой формой болезни Альцгеймера [32, 33].

В сербском КИ [34] для лечения ДПП использовали комбинацию бенфотиамин и витамин В₆ в течение 45 дней. После курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение боли ($p<0,01$) с уменьшением оценки боли по Визуальной аналоговой шкале у 86,4% пациентов. Выявлено значительное уменьшение субъективных жалоб со снижением модифицированной общей симптоматической оценки у 95,5% больных ($p<0,01$). Наличие алодинии отмечали в начале исследования у 77,3%, а после терапии бенфотиамином – только у 22,7% пациентов, тогда как гиперпатия исходно присутствовала у 90,9%, а после лечения – у 31,8% ($p<0,01$). Нейрофизиологические параметры полинейропатии также значительно улучшились: амплитуда сложного мышечного потенциала действия – у 68,2% ($p<0,01$), скорости двигательной проводимости малоберцового нерва – у 45,5% пациентов ($p<0,01$). Улучшение амплитуды потенциала действия сенсорного нерва ($p<0,01$) и скорости сенсорной проводимости ($p=0,05$) икроножного нерва (ИН) выявлено у 45,5% пациентов. После периода лечения наблюдалось высоко статистически значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина ($p<0,01$) с улучшением показателей у 63,6% пациентов. После завершения исследования протокола лечения 86,4% человек оценили свое общее состояние как улучшение.

Пиридоксин. Пиридоксин (витамин В₆) обладает жизненно важным влиянием на обмен белков, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования центральной НС (ЦНС) и ПНС. Обеспечивает синаптическую передачу, процессы торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нерва, а также в синтезе катехоламинов, в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в разных тканях, в том числе в ПНС, принимая участие в белковом синтезе [35, 36].

В танзанийском исследовании [37] на фоне низкого уровня тиамин в цельной крови ($p=0,03$) у пациентов с ДПП с легкими (64,2±2,81 мкг/л), умеренными (57,7±3,25 мкг/л) и тяжелыми симптомами (52,2±2,14 мкг/л) больные в течение 4 нед получали комбинацию витаминов В₆ (50 мг в день) и В₁ (25 мг в день). Клиническое улучшение отмечено у 48,9% пациентов по сравнению с 11,4% в контрольной группе (КГ), получавшей по 1 мг в день витаминов В₆ и В₁.

В немецком открытом многоцентровом наблюдательном исследовании [38] изучали динамику симптомов и переносимость комбинированного витаминного препарата В₆ (100 мг) + В₁ (100 мг) у 1149 пациентов с болевым синдромом (БС) при заболеваниях ПНС. Через 3 нед после начала лечения снижение интенсивности БС отмечено в 69% случаев. Позитивные сдвиги выявлены и в отношении выраженности парестезий и мышечной слабости в ногах.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [39] в течение 12 нед изучали эффективность влияния комбинации бенфотиамин и витаминов В₆, В₁₂ на объективные параметры ДПП. Результаты показали значительное улучшение ($p=0,006$) скорости нервной проводимости в малоберцовом нерве и статистическую тенденцию к улучшению порога восприятия вибрации.

Физиологической функцией обоих витаминов (В₁ и В₆) является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на НС, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. Добавление витамина В₁₂ способствует реализации терапевтического эффекта других витаминов (В₁ и В₆).

Цианокобаламин (витамин В₁₂) участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток, необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза

миелина. В научной литературе под витамином B_{12} обычно подразумевают цианокобаламин, который свободно преобразуется в одну из коферментных форм в человеческом организме [40]. Цианокобаламин принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие и некоторые другие механизмы их функционирования [41]. Кроме того, установлен и неоднократно подтвержден в экспериментальных исследованиях и КИ собственный анальгетический эффект цианокобаламина [42].

В недавно опубликованном обзоре немецких ученых [43] отмечается, что витамин B_{12} является важным кофактором двух важных биохимических путей: расщепления метилмалоновой кислоты и синтеза метионина из гомоцистеина. Метионин является важным донором метильных групп для многочисленных биохимических реакций, включая синтез ДНК и регуляцию генов. Помимо гематологических нарушений дефицит B_{12} может вызывать неврологические симптомы, в том числе такие, которые напоминают ДПН. Несмотря на обширные исследования, основной молекулярный механизм развития ДПН до сих пор не ясен. Большинство исследований выявили вклад ОС в развитие ДПН. Детальные иммуногистохимические исследования биоптатов ИН, полученных от пациентов с СД и ДПН, указывают на активацию воспалительных путей, индуцированную повышенным уровнем AGE, что в конечном итоге приводит к усилению ОС. Аналогичные результаты получены у пациентов с дефицитом B_{12} , соответственно, наблюдаемые нервные изменения у пациентов с ДПН могут быть вызваны клеточным дефицитом B_{12} . Поскольку новые результаты показывают, что B_{12} проявляет внутреннюю антиоксидантную активность *in vitro* и *in vivo*, B_{12} может действовать как внутриклеточный, особенно как внутримитохондриальный антиоксидант, независимо от его классической, хорошо известной функции кофактора. Приведенные новые данные могут служить обоснованием использования B_{12} для лечения ДПН даже на ранних субклинических стадиях [43].

В греческом проспективном годовом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [44] участвовали пациенты с СД 2, принимавшие метформин в течение 4 предшествующих лет и более. Группа лечения принимала витамин B_{12} , КГ – плацебо. Изначально у всех пациентов в исследовании уровень витамина B_{12} был ниже 400 пмоль/л. Спустя 12 мес уровни B_{12} увеличились с $232,0 \pm 71,8$ исходно до $776,7 \pm 242,3$ пмоль/л ($p < 0,0001$) в группе лечения по сравнению с КГ. Порог восприятия вибрации ($p < 0,001$), показатель опросника Мичиганского инструмента для скрининга нейропатии ($p = 0,002$), качество жизни ($p < 0,0001$), оценка боли ($p < 0,0001$), скорость проводимости ИН ($p < 0,0001$), потенциал действия (амплитуда) ИН ($p < 0,0001$) и электрохимическая проводимость кожи стоп ($p = 0,014$) значимо улучшились в группе лечения. Показатели опросника Мичиганского инструмента для скрининга нейропатии ($p = 0,017$), скорость проводимости ИН ($p = 0,045$), потенциал действия (амплитуда) ИН ($p < 0,0001$) и боли ($p < 0,0001$) значительно ухудшились в КГ. Авторы отмечают, что применение витамина B_{12} у пациентов с ДПН улучшает нейрофизиологические параметры, судомоторную функцию, оценку боли и качество жизни [44].

В 2 южно-корейских исследованиях [45] отмечена высокая частота дефицита витамина B_{12} у пациентов с СД, а у лиц с дефицитом витамина B_{12} выявлена более высокая частота развития ДПН (относительный риск – ОР 1,32, 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,44; $p < 0,05$). В систематическом обзоре тайваньских ученых [46] отмечается, что применение витамина B_{12} оказывает благотворное влияние на соматические симптомы ДПН, такие как боль и парестезия.

В китайском обзоре [47] продемонстрирована эффективность монотерапии витамином B_{12} при ДПН, однако

она уступала комбинированной терапии (КТ) при добавлении к витамину B_{12} α -липоевой кислоты (ОР 1,47, 95% ДИ 1,37–1,58). В метаанализе [48] рандомизированных КИ отмечены эффективность и безопасность витамина B_{12} в лечении периферической нейропатии (ДПН и герпетической нейропатии). Клиническая эффективность продемонстрирована при монотерапии витамином B_{12} (ОР 1,17, 95% ДИ 1,03–1,33) и в составе КТ (ОР 1,32, 95% ДИ 1,21–1,45).

Обсуждение

Опыт применения витаминов группы В показывает, что максимальная эффективность достигается при использовании их в комплексе, что обусловлено взаимодополняющим действием каждого отдельного витамина. Использование комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} при ДПН нормализует рефлекторные реакции, помогает устранить нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по НВ, оказывает умеренное анальгетическое действие [49].

В многочисленных исследованиях [16, 21, 29, 30, 32–34, 39] отмечены преимущества применения вместо тиамина в качестве витамина B_1 бенфотиамина – жирорастворимой формы витамина B_1 , которая за счет своих липофильных свойств обеспечивает большую биодоступность тиамина и позволяет достигнуть лечебной концентрации витамина B_1 в крови и нервных клетках.

В литературе описан парадокс витамина B_6 , заключающийся в том, что прием высоких концентраций пиридоксина приводит к снижению функции витамина B_6 . Установлено, что прием витамина B_6 в больших суточных дозах (более 500 мг в сутки) в течение длительного времени может способствовать развитию токсического эффекта, который проявляется в виде сенсорной полинейропатии [50].

Новые данные о клинической патофизиологии дефицита витамина B_{12} [43] свидетельствуют о целесообразности добавления витамина B_{12} к комплексу B_1 и B_6 .

В рамках обзора мы рассматривали применение витаминов группы В для лечения ДПН, однако следует отметить, что применение комплексов витаминов группы В не ограничивается только СД. Комплекс $B_1+B_6+B_{12}$ обладает противовоспалительным, нейротрофическим и коанальгетическим эффектами, достоверно снижает клиническую выраженность отека и боли. На клеточном уровне он уменьшает выработку провоспалительных агентов, а на периферическом уровне защищает структуру клетки от гипоксии. Кроме того, комплекс витаминов группы В участвует в синтезе медиаторов противоболевой системы (серотонина и норадреналина), уменьшает болевую активность структур ЦНС (спинного и головного мозга), улучшает проведение НИ, усиливает действие обезболивающих препаратов, регулирует синтез и регенерацию миелина, способствует регенерации поврежденных нервов и повышает скорость НИ.

Комплексы $B_1+B_6+B_{12}$ используются для лечения широкого спектра неврологических заболеваний (НЗ), в лечении БС в неврологии [51]. Витамины группы В (витамин B_1 в комбинации с витаминами B_6 и/или B_{12} , АТХ код: А11DB) рекомендуются в дополнение к нестероидным противовоспалительным препаратам при острой неспецифической боли в нижней части спины и дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии, что нашло отражение в соответствующих клинических рекомендациях Минздрава России [52, 53].

Выбор комплекса $B_1+B_6+B_{12}$. Удобной и эффективной формой комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} , применяемой в клинической практике, является отечественный препарат Комбилипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»). В ампуле Комбилипен® содержится 2 мл раствора для инъекций следующего состава: 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина

и 20 мг местного анестетика – лидокаина гидрохлорида, который обеспечивает безболезненность инъекции и усиление действия за счет проводникового эффекта. Препарат Комбилипен® назначают внутримышечно глубоко по 2 мл ежедневно до 10 дней с переходом в дальнейшем на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2 нед)¹. Пероральной формой комплексного препарата витаминов группы В является Комбилипен® табс (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»). В его состав входят бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 2 мкг. Препарат принимают по 1 таблетке 1–3 раза в сутки до 4 нед². Для лечения рекомендуется использовать ступенчатую терапию: инъекции Комбилипен® по 2 мл 10 дней внутримышечно с дальнейшим переходом на таблетированную форму Комбилипен® табс по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 4 нед.

В ряде отечественных исследований продемонстрированы эффективность и безопасность препаратов линейки Комбилипен® в лечении ДПН у пациентов с СД [54–59]. Так, у больных СД 2 с ДПН под влиянием сахароснижающей терапии в комбинации с жирорастворимыми формами витаминов группы В (бенфотиамин) через 12 нед выявлены улучшение «позитивной» неврологической симптоматики по общей шкале неврологических симптомов, уменьшение «негативной» неврологической симптоматики по шкале неврологического дефицита в ногах, снижение выраженности симптомов нейропатии по опроснику Мак-Гилла, тенденции к росту амплитуды М-ответа со снижением резидуальной латентности и возрастанием скорости распространения возбуждения, достижение индивидуального целевого гликемического контроля (уровня гликированного гемоглобина <7,5%) у 78% со снижением индекса атерогенности [58]. При регулярном прохождении курсов КТ α -липоевой (тиоктовой) кислотой (Октолипен®) и витаминами группы В (Комбилипен®) в условиях дневного стационара по поводу ДПН достоверно ($p < 0,001$) снижается риск возможных трофических осложнений, а также, соответственно, последующая частота обращения к хирургам [59].

Препараты линейки Комбилипен® применяются для лечения не только ДПН, но и других НЗ. Разные формы выпуска данного препарата также показали свою эффективность и безопасность в комплексной терапии БС при заболеваниях позвоночника [60–66], НЗ (при невралгии тройничного нерва, неврите лицевого нерва) [67].

Заключение

Наличие препаратов линейки Комбилипен® в арсенале эндокринолога, терапевта, невролога и других специалистов позволит повысить качество и эффективность медицинского помощи больным СД. Препараты Комбилипен® и Комбилипен® табс эффективны на ранних этапах ДПН и для профилактики осложнений ДПН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

¹ Видаль. Справочник. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/combilipen__11538. Ссылка активна на 10.04.2024.

² Видаль. Справочник. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/combilipen_tabs__14712. Ссылка активна на 10.04.2024.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 11. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-157 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov Alu, et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1-157 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
2. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 12.12.2023.
4. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021;144(6):1632-45. DOI:10.1093/brain/awab079
5. Ang L, Mizokami-Stout K, Eid SA, et al. The conundrum of diabetic neuropathies – Past, present, and future. *J Diabetes Complications*. 2022;36(11):108334. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2022.108334
6. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2. Ссылка активна на 10.04.2024 [Sakharnyi diabet 2-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
7. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/286_2. Ссылка активна на 10.04.2024 [Sakharnyi diabet 1-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/286_2. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S185-94. DOI:10.2337/dc22-S012
9. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86. DOI:10.1007/s11892-019-1212-8
10. Anastasi JK, Capili B. Detecting Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes, Prediabetes and other High-Risk Conditions: An Advanced Practice Nurse's Perspective. *J Med Clin Nurs*. 2022;3(2). DOI:10.47363/jmcn/2022(3)143
11. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):922-36. DOI:10.1016/S1474-4422(22)00188-0
12. Quiroz-Aldave J, Durand-Vásquez M, Gamarra-Osorio E, et al. Diabetic neuropathy: Past, present, and future. *Caspian J Intern Med*. 2023;14(2):153-69. DOI:10.22088/cjim.14.2.153
13. Fan Q, Gordon Smith A. Recent updates in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Fac Rev*. 2022;11:30. DOI:10.12703/r/11-30
14. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109063. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109063
15. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12(4):464-75. DOI:10.1111/jdi.13401
16. Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206(Suppl. 1):110764. DOI:10.1016/j.diabres.2023.110764
17. Bondar A, Popa AR, Papanas N, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(1):690. DOI:10.3892/etm.2021.10122
18. Winkler G, Kempler P. Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. *Orv Hetil*. 2010;151(24):971-81. DOI:10.1556/ON.2010.28898
19. Várkonyi T, Körei A, Putz Z, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med*. 2017;108(5):419-37. DOI:10.23736/S0026-4806.17.05257-0
20. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B₁) in humans. *Biosci Rep*. 2023;43(10). DOI:10.1042/BSR20230374
21. Bozic I, Lavrnja I. Thiamine and benfotiamine: Focus on their therapeutic potential. *Heliyon*. 2023;9(11):e21839. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e21839
22. Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:309143. DOI:10.1155/2013/309143

23. Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? *Acta Diabetol.* 2021;58(11):1433-9. DOI:10.1007/s00592-021-01752-4
24. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B₁) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev.* 2005;1(3):287-98. DOI:10.2174/157339905774574383
25. Obrenovich ME, Monnier VM. Vitamin B₁ blocks damage caused by hyperglycemia. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2003;2003(10):PE6. DOI:10.1126/sageke.2003.10.pe6
26. Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):684-90. DOI:10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x
27. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes.* 2014;5(3):288-95. DOI:10.4239/wjcd.v5.i3.288
28. Khan MU, Mubeen M, Chohan HK, et al. Correlation of Fasting Blood Sugar and Glycated Hemoglobin (HbA1c) With Thiamine Levels in Diabetic Patients. *Cureus.* 2023;15(9):e46178. DOI:10.7759/cureus.46178
29. Dakshinamurti K. Vitamins and their derivatives in the prevention and treatment of metabolic syndrome diseases (diabetes). *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(5):355-62. DOI:10.1139/cjpp-2014-0479
30. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res.* 2010;61(6):482-8. DOI:10.1016/j.phrs.2010.02.008
31. Raj V, Ojha S, Howarth FC, et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(10):3261-73. DOI:10.26355/eurev_201805_15089
32. Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11). DOI:10.3390/ijms22115418
33. Bettendorff L. Synthetic Thioesters of Thiamine: Promising Tools for Slowing Progression of Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14). DOI:10.3390/ijms241411296
34. Nikolić A, Kacar A, Lavnić D, et al. [The effect of benfotiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy]. *Srp Arh Celok Lek.* 2009;137(11-12):594-600 (in Serbian). DOI:10.2298/sarh0912594n
35. Abosamak NR, Gupta V. Vitamin B6 (Pyridoxine). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
36. Tein I. Recent advances in neurometabolic diseases: The genetic role in the modern era. *Epilepsy Behav.* 2023;145:109338. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109338
37. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J.* 1997;74(12):803-8.
38. 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;110(29):544-8.
39. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(4):311-6. DOI:10.1055/s-0029-1211460
40. Guillard JC, Aimone-Gastin I. [Vitamin B₁₂ (cobalamin)]. *Rev Prat.* 2013;63(8):1085-7, 1089-90 (in French).
41. Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B₁₂ and peripheral nerve neuropathy. *Brain Nerve.* 2013;65(9):1077-82.
42. França DS, Souza AL, Almeida KR, et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157-64. DOI:10.1016/s0014-2999(01)01038-x
43. Schleicher E, Didangelos T, Kotzakioulafi E, et al. Clinical Pathobiochemistry of Vitamin B₁₂ Deficiency: Improving Our Understanding by Exploring Novel Mechanisms with a Focus on Diabetic Neuropathy. *Nutrients.* 2023;15(11). DOI:10.3390/nu15112597
44. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2). DOI:10.3390/nu13020395
45. Jin HY, Lee KA, Kim YJ, et al. Bidirectional association between diabetic peripheral neuropathy and vitamin B12 deficiency: Two longitudinal 9-year follow-up studies using a national sample cohort. *Prim Care Diabetes.* 2023;17(5):436-43. DOI:10.1016/j.pcd.2023.06.006
46. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B₁₂ on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(2):48-54.
47. Xu Q, Pan J, Yu J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(2):99-105. DOI:10.1016/j.diabres.2013.03.033
48. Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, Phumart P. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med.* 2020;26(12):1117-29. DOI:10.1089/acm.2020.0068
49. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Роль витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2010;7:18-20 [Ametov AS, Soluyanov TN. The role of B vitamins in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Medical Council.* 2010;7:18-20 (in Russian)].
50. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, et al. The vitamin B₆ paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B₆ function. *Toxicol In Vitro.* 2017;44:206-12. DOI:10.1016/j.tiv.2017.07.009
51. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (B₁, B₆, B₁₂) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли.* 2019;17(3):39-45 [Kukushkin ML. Vitamins of group B (B₁, B₆, B₁₂) in complex therapy of pain syndromes. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(3):39-45 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2019.03.31
52. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/778_1. Ссылка активна на 10.04.2024 [Skeletno-myshechnye (nespetsificheskie) boli v nizhnei chasti spiny. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/778_1. Accessed: 10.04.2024 (in Russian)].
53. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/777_1. Ссылка активна на 10.04.2024 [Diskogennaya poiasnichno-kresttsovaia radikulopatiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/777_1. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
54. Дубинина И.И., Карпыш Т.В., Носова Н.Ф. Эффективность комплексной терапии дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом. *Сахарный диабет.* 2011;14(3):76-9 [Dubinina II, Karapys TV, Nosova NF. Efficacy of combined treatment of distal polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant primary hypothyroidism. *Diabetes Mellitus.* 2011;14(3):76-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-6228
55. Доскина Е.В. Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;46:30-5 [Doskina EV. Primenenie vitaminov gruppy B v patogeneticheskom lechenii diabeticheskoi polineuropatii. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;46:30-5 (in Russian)].
56. Храмлилин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014;16:48-53 [Khramilin VN, Andreeva VL, Demidova IU. Kombinirovannaya terapiia bolevoi diabeticheskoi polineuropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniia. *Farmateka.* 2014;16:48-53 (in Russian)].
57. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. *Поликлиника = Poliklinika.* 2015;1(2):36-9 (in Russian)].
58. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Баранов В.В., Азимкова Л.В. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016;4:315-21 [Dubinina II, Berstneva SV, Baranov VV, Azimkova LV. Efficacy of complex pathogenic therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(4):315-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM7637DOI:10.14341/DM7637
59. Штаимец С.В., Ченцова Т.С., Катина М.М., Письменный И.В. Профилактика поздних неврологических и хирургических осложнений сахарного диабета в условиях дневного стационара городской поликлиники. *Профилактическая медицина.* 2020;5:139-43 [Shtaimets SV, Chencova TS, Katina MM, Pismenny IV. Prevention of late neurological and surgical complications of diabetes mellitus in the daycare center of the city clinic. *Profilakticheskaja meditsina.* 2020;5:139-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2020305139
60. Кукес В., Ших Е., Махова В. Отечественные препараты «Артрозан» и «Бенфолипен»: возможности комбинированной терапии болевого синдрома. *Врач.* 2009;7:57-60 [Kukes V, Shikh E, Makhova V. Otechestvennye preparaty "Artrozan" i "Benfolipen": vozmozhnosti kombinirovannoi terapii bolevoi sindroma. *Vrach.* 2009;7:57-60 (in Russian)].
61. Подлипалин А. Препарат Комбилипен в комбинированной терапии хронической боли в спине. *Врач.* 2009;8:28-9 [Podlipalin A. Preparat Kombilipen v kombinirovannoi terapii khronicheskoi boli v spine. *Vrach.* 2009;8:28-9 (in Russian)].
62. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А., и др. Эффективность применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;9(2):41-4 [Batyshcheva TT, Otchekskaja OV, Khozova AA, et al. Effektivnost' primeneniia kombinatsii preparatov artrozan i kombilipen u patsientov s ostroi bol'iu v nizhnei chasti spiny. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;9(2):41-4 (in Russian)].
63. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Осмаева З.Х. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В у пациентов с поясничной болью. *Consilium Medicum.* 2014;16(9):70-5 [Kamchatnov PR, Umarova Khla, Osmaeva ZKh. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and a complex of B vitamins in patients with lumbar pain. *Consilium Medicum.* 2014;16(9):70-5 (in Russian)].
64. Умарова Х.Я., Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х. Нестероидные противовоспалительные препараты и витамины группы В у пациентов с поясничной болью. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2015;10:584-8 [Umarova Khla, Kamchatnov PR, Osmaeva ZKh. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i vitaminy gruppy V u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2015;10:584-8 (in Russian)].
65. Исайкин А.И., Черненко О.А., Иванова М.А., Стищенко А.Н. Боль в пояснице, обусловленная патологией межпозвоночных дисков. *Consilium Medicum.* 2015;17(2): 52-60 [Isaykin AI, Chernenko OA, Ivanova MA, Stitsenko AN. Back pain caused by disorders of the intervertebral discs. *Consilium Medicum.* 2015;17(2):52-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.2.52-60
66. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum.* 2015;9:82-7 [Trukhan DI, Davydov EL. Dorsalgia: topical aspects of treatment at stages of primary health care. *Consilium Medicum.* 2015;9:82-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.9.82-7
67. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: *Практическая медицина*, 2012 [Trukhan DI, Viktorova IA, Trukhan LI. Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov. Moscow: *Prakticheskaja meditsina*, 2012 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 10.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU