

УДК 616.85:615.356-08

А.Е. ТЛЕГЕНОВ

Городская поликлиника №1, г. Актюбе

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В

В статье рассматриваются механизмы патогенетического лечения диабетической полинейропатии (ДПН), в частности обсуждаются возможности применения нейротропных комплексов витаминов группы В. Приведены данные исследования эффективности препаратов Мильгамма®, Мильгамма композитум и Мильгамма Моно 300 в лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, витамины группы В, Мильгамма.

Сахарный диабет остаётся важнейшей проблемой для систем здравоохранения большинства стран мира, и её значение постоянно возрастает. К 2011 году количество больных сахарным диабетом достигло 366 млн. человек. Согласно прогнозам экспертов, при сохранении таких темпов роста к 2030 году численность больных СД на планете будет составлять 552 млн. человек. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизацией и летальности в связи с поздними сосудистыми осложнениями. Ежегодно в мире проводится более миллиона ампутации, 600 тысяч теряют зрение, 500 тысяч нуждаются в гемодиализе или пересадке почки.

Одним из частых осложнений диабета является полинейропатия. Дистальная полинейропатия и автономная нейропатия являются причинами низкого качества жизни, нарушения трудоспособности и инвалидизации у большого количества больных СД. Поэтому крайне важно вовремя диагностировать нейропатию и принять соответствующие меры лечения.

В основе патогенеза диабетической полинейропатии первостепенное значение имеет гипергликемия, которая способна повреждать как сами нервы, так и эндоневральные кровеносные сосуды. Повышенное содержание глюкозы крови выявляется не только в крови, но и в повреждённых органах-мишенях, например, в нервных клетках. Так как глюкоза способна проникать в нервную клетку независимо от инсулина, она может не в полной мере включаться в процесс гликолиза, следствием чего является активация полиолового пути обмена веществ. В результате повышения активности ключевого фермента альдозоредуктазы образуется повышенное количество сорбитола. Он медленно диффундирует из нервных клеток или окисляется сорбитолдегидрогеназой с образованием фруктозы. Именно внутриклеточное накопление сорбитола является причиной различных повреждений нервов. Кроме того, имеет место нарушение образования оксида азота (NO), как одного из патогенных последствий накопления сорбитола.

Следующим важным моментом в патогенезе ДПН является накопление в тканях свободных радикалов, значение которых заключается в их повышенной способности к химическим реакциям. Из-за взаимодействия с ненасыщенными соединениями они нарушают структуру ферментных белков, липидов клеточных мембран ДНК. Повышенный оксидативный стресс рассматривается как причина дегенерации аксонов. Атрофия нервных волокон и дегенерация аксонов при ДПН сопровождаются эндоневральными микрососудистыми изменениями, что составляет основу гипотезы гипоксии-ишемии. Первоначальное нарушение кровоснабжения происходит в области микрососудистого русла. Оно обуславливает развитие гипоксии и влечёт за собой атрофию нервных волокон.

Важную роль в патогенезе ДПН имеет неферментное гликозилирование. Вследствие гликозилирования базальных мембран кровеносных сосудов развиваются

функциональные сосудистые нарушения (ретинопатия, нефропатия). Гликозилирование может происходить на миелиновых оболочках нервов, и, возможно, таким образом способствовать функциональным нарушениям нейронов, которые встречаются при СД. Проницаемость барьера кровь-нерв для гликозилированного альбумина, который образуется у пациентов с диабетической нейропатией, может быть завышенной. Гликозилированные макромолекулы, повышенные концентрации которых отмечаются в эндоневрии, способны посредством прямого токсического эффекта, осмотических изменений или иммунологических механизмов приводить к возникновению нейропатии. Важная роль в патогенезе ДПН также отводится эндогенному фактору роста нервной ткани (ФРН). ФРН имеет ключевое значение для роста и функции нейронов. Представленные патогенетические модели указывают на то, что развитие ДПН является следствием многофакторных событий, в которых центральную роль играет глюкозотоксичность.

В различных исследованиях показано, что при манифестации СД у 3,5-7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5-14,5% больных СД, через 10 лет у 20-25%, через 15 лет у 23-27% и через 25 лет у 55-65% больных. Распространённость автономной нейропатии, независимо от типа СД, составляет примерно 25-35%. Частота выявления нейропатии зависит от метода, применяемого для диагностики поражения нервной системы. При целенаправленном обследовании больных СД с использованием стандартных средств диагностики (монофиламент, тип-терм, камертон) частота полинейропатии составляет от 25 до 80%, а при проведении электронейромиографии ДПН обнаруживается у 100% больных СД.

Нейропатия резко снижает качество жизни и ухудшает прогноз пациентов с диабетом: в 50-75% случаев она является причиной нетравматической ампутации конечностей, приводит к ранней инвалидизации и становится непосредственной причиной внезапной смерти. Лечение пациентов с диабетической полинейропатией должно быть комплексным и включать три основных направления:

- достижение компенсации сахарного диабета;
- патогенетическая терапия, способствующая восстановлению поражённых нервов и улучшению проведения возбуждения в нервных клетках;
- симптоматическая терапия, направленная на уменьшение выраженности болевого синдрома.

Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Однако достижение нормогликемии не является единственным условием устранения клинических проявлений ДПН. Кроме того, даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений сахарного диабета. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно для купирования болевого синдрома.

Становится очевидным, что патогенетическая терапия является чрезвычайно важным направлением в лечении ДПН и во многом определяет прогноз развития заболевания в целом. Поскольку подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В в высоких дозах, то препаратами выбора можно считать именно их. Применение указанных препаратов у больных с ДПН обусловлено следующими причинами. Во-первых, нейротропные комплексы положительно влияют на метаболизм нервной ткани. Во-вторых, существуют данные о способности витаминов группы В уменьшать выраженность болевого синдрома. Витамины группы В в высоких дозах обладают множеством метаболических эффектов. Биологическое значение тиамин (витамина В₁) обусловлено действием его производного тиаминдифосфата (ТДФ), образуемого из тиамин и АТФ при участии фермента тиаминкиназы. ТДФ является коферментом ряда ферментов, играющих значительную роль в углеводном обмене. Тиамин в качестве кофермента ТДФ-зависимых дегидрогеназных комплексов цикла Кребса участвует в процессах окисления кетокислот и тем самым контролирует образование внутриклеточной энергии из глюкозы. С помощью ТДФ-зависимого фермента транскетолазы тиамин переключает метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь и позволяет создать резерв субстратов для биосинтеза нуклеиновых кислот, эффективно обеспечивая энергетические потребности организма и контролируя процессы утилизации глюкозы. Это свойство тиамин имеет исключительно важное значение для пациентов с сахарным диабетом. В высоких концентрациях тиамин оказывает антиоксидантное действие посредством обмена глутатиона и уменьшает количество гликированных белков в крови, блокируя патологические процессы в нервных клетках. Нейротропное действие тиамин проявляется в усилении процессов регенерации нервной ткани и улучшении проведения нервного импульса.

Физиологически активная форма пиридоксина (витамина В₆)-пиридоксальфосфат обладает коферментным и метаболическим эффектами. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксальфосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в нервной и других тканях, обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака, что приводит к оптимизации деятельности нервной системы. Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности.

Анальгетическое действие В₆ обусловлено его влиянием на обмен нейромедиаторов (участвует в синтезе катехоламинов). Витамин В₁₂ (цианкобаламин) участвует в анаболических процессах путём активации синтеза фолиевой кислоты (нуклеиновый обмен). Активный метаболит В₁₂-метилкобаламин восстанавливает структуру миелиновой оболочки путём активации реакции трансметилирования, в результате которой синтезируется метионин – предшественник протеинов и фосфатидилхолина мембраны нервных клеток. Цианкобаламин также обладает выраженным анальгезирующим эффектом и уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы. Наиболее целесообразным представляется комбинированное применение витаминов группы В, так как при совместном их введении возникает эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамин, пиридоксина и цианкобаламина.

В серии экспериментов показано, что применение комбинации этих витаминов позволяет в значительной степени купировать болевой синдром. Использование

отдельных инъекции витаминов группы В имеет ряд ограничений. Во-первых, применение нескольких инъекций каждого витамина поочередно достаточно болезненно для больного, что снижает комплаентность лечения. Во-вторых, каждый компонент имеет определённый механизм воздействия на процесс восстановления нервных волокон и не может быть заменён на другой. В качестве примера инъекционного нейротропного комплекса можно привести Мильгамму® («Вёрваг Фарма», Германия). Препарат содержит терапевтические дозы витаминов группы В: по 100 мг тиамин и пиридоксина гидрохлорида, а также 1000 мг цианкобаламина. Мильгамма® удобна в применении благодаря небольшому объёму ампул, а также содержанию в них анестетика лидокаина, присутствие которого делает инъекции безболезненными.

В практике широкое распространение получили и липофильные формы витаминов группы В: Мильгамма композитум® и Мильгамма® Моно 300. Было установлено, что эти препараты подвергаются наиболее полной абсорбции в кишечнике, которая осуществляется путём пассивной диффузии. В многочисленных экспериментальных работах показано положительное влияние на проявления нейропатии. Таким образом, данные об эффективности и безопасности позволяют рассматривать препараты Мильгаммы наряду с препаратами тиоктовой кислоты, как препарат первой линии патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Курс терапии состоит из 10 ежедневных внутримышечных инъекций Мильгаммы®. Для усиления и пролонгирования терапевтического эффекта инъекции назначают поддерживающий курс Мильгаммы композитум по 1 драже – 3 раза в день в течение 8 недель. В последующем терапия продолжается препаратом Мильгамма® Моно 300 по 1 драже в течение 3-х месяцев.

Материал и методы

В Городской поликлинике №1 г. Актобе проведено открытое (неслепое) исследование оценки эффективности препаратов Мильгамма®, Мильгамма композитум и Мильгамма Моно 300 при лечении диабетической полинейропатии. В исследовании участвовали 18 пациентов (8 мужчин, 10 женщин) с сахарным диабетом 2 типа, которым была назначена Мильгамма по стандартной схеме: инъекции 10 дней ежедневно, далее Мильгамма композитум по 1 драже – 2 раза в день в течение 8 недель, после чего принимали Мильгамма Моно 300 по 1 драже в течение 3 месяцев. Средний возраст больных составил 54,5±4,5 года, стаж полинейропатии 5,6±2,1 года. Все пациенты имели дистальную диабетическую полинейропатию, индекс TSS (Total Symptoms Score) >7,5, индекс NDS (Neuropathy Disability Score) >5. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных

Количество пациентов	18
Пол (м/ж)	8/10
Средний возраст (годы)	54,5±4,5
Длительность СД (годы)	8,1±2,2
HbA1c в %	8,9±1,6
Длительность нейропатии (годы)	5,6±2,1
Индекс TSS	9,7±1,3
Индекс NDS	10,2±1,6

У больных были исключены другие формы полинейропатии и признаки макроангиопатии нижних конечностей. В течение трёх месяцев до назначения Мильгаммы больные не принимали препараты для лечения диабетической полинейропатии. Обследование больных проводилось до назначения препарата Мильгамма® и через 4, 8 и 20 недель непрерывной терапии. Интенсивность болевого синдрома

оценивалась шкале McGill на обеих нижних конечностях и оценивалась в баллах от 0 до 20. Вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона Riedel Seifert на верхушке 1 пальца каждой ноги троекратно, при этом учитывался средний показатель из трёх.

Результаты и обсуждение

У наблюдаемых больных парестезии и дизестезии отмечены в 94% случаев; боли в нижних конечностях в покое у 100% больных, и шкала болей до начала лечения у всех обследованных больных составила $13,4 \pm 0,4$. Вибрационная чувствительность была снижена у всех обследованных больных и составила в среднем $3,4 \pm 0,2$. За 20 недель наблюдения значительно уменьшилась выраженность болевого синдрома по сравнению с исходными данными, составив по шкале болей $11,2 \pm 1,25$ через 4 недели, $8,2 \pm 0,95$ через 8 недель и $5,8 \pm 0,75$ через 20 недель от начала лечения. За время наблюдения в течение 20 недель отмечено достоверное повышение порога вибрационной чувствительности. Вибрационная чувствительность улучшилась к 4-й неделе до $4,8 \pm 0,35$; на 8-й неделе – $5,7 \pm 0,25$, а на 20-й неделе $6,9 \pm 0,3$. Лечение хорошо переносилось больными, ни у одного не отмечалось нежелательных побочных явлений. Эти результаты показывают, что комбинированное назначение витаминов группы В, прежде всего жирорастворимых форм, улучшает функцию нервной ткани. При их совместном введении возникает эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамина, пиридоксина и цианокобаламина. Применение комбинации этих препаратов позволило значительно уменьшить болевой синдром и повысить порог вибрационной чувствительности, следовательно, улучшить качество жизни пациента и уменьшить риски нарушения трудоспособности и инвалидизации.

Выводы

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что последовательное назначение курсов Мильгамма®, Мильгамма композитум и Мильгамма Моно 300 позволяет повысить эффективность коррекции периферических неврологических осложнений у пациентов с СД. Нейротропные комплексы витаминов группы В обладают не только симптоматической направленностью – оказывают анальгетическое действие, но и улучшают функциональное состояние нерва за счёт блокирования конечных продуктов гликозилирования. Поэтому препараты Мильгамма можно рассматривать, как препарат первой линии патогенетической терапии диабетической полинейропатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – С. 687-691
- 2 Акарачкова Е.С. Мильгамма композитум в терапии невротической боли // Фарматека. – 2009. – №15. – С. 79-82
- 3 Анциферов М.Б. Волковой А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // РМЖ. Эндокринология. – 2008. – Т. 16, №15. – С. 1-7
- 4 Балаболкин М.И. Клебанова Е.М. Кремнинская В.М. Современные вопросы диагностики и критерии компенсации сахарного диабета. Качество жизни // Медицина. – 2003. – №1. – С. 10-15
- 5 Балаболкин М.М. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии. – Методические рекомендации. – М., 2002. – С. 1-13
- 6 Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. – М., 1998. – 138 с.
- 7 Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма компози-

тум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // РМЖ. – 2008. – Т. 16, №28. – С. 1887-1891

8 Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полинейропатии // Трудный пациент. – 2008. – №12. – С. 19-23

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А.Е. ТЛЕГЕНОВ

№ қалалық емхана, Ақтөбе қ.

ДИАБЕТТІК ПОЛИНЕЙРОПАТИЯНЫ В ТОБЫНЫҢ ДӘРУМЕНДЕРІМЕН ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІ

Өзектілігі: Қант диабеті – ең көп тараған аурулардың бірі. 20 жылдан кем уақыт ішінде диабетпен ауыратындардың саны дүние жүзінде 6 есеге артты және әрбір 10-15 жылда екі еселенетін болады. Жиі асқинулардың бірі диабеттік полинейропатия болып табылады, оның себебінен өмір сапасы төмендеп, еңбекке қабілеттілік бұзылып, науқастардың көп санының мүгедектігіне әкеледі.

Мақсаты: Диабеттік полинейропатиямен ауыратын науқастарды емдеуде Мильгамма аппаратын қолданудың тиімділігін зерттеу

Материалдар және әдістер: 2 типті Қант диабетімен ауыратын 18 науқас бақылауда болды, оларға стандартты схема бойынша Мильгамма тағайындалды: инъекция күн сайын 10 күн егіледі, одан кейін Мильгамма композитум 1 дражеден – күніне 2 рет 8 апта ішінде, содан кейін Мильгамма Моно 300 1 дражеден 3 ай ішінде қабылдады. Нәтижелер және талқылаулар: Бақылау уақыты ішінде 20 апта аралығында ауру белгісінің айқындығы айтарлықтай төмендеді және вибрациялық сезгіштік табалдырығының анық көтерілуі анықталды. Бұл нәтижелер В тобындағы дәрумендерді біріктіріп тағайындау, ең алдымен май ерігіш түрде, жүйке ұлпасының қызметін жақсартатындығын көрсетеді.

Қорытындылар: Алынған мәліметтер негізінде Мильгамма®, Мильгамма композитум және Мильгамма Моно 300 курстарын жүйелі белгілеу, қант диабетімен ауыратын науқастарда шеткі асқинуларды түзету тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді деп тұжырымдауға болады.

Негізгі сөздер: диабеттік полинейропатия, В тобындағы дәрумендер, Мильгамма.

SUMMARY

A.Ye. TLEGENOV

City clinic No1, Aktobe c.

EFFECTIVENESS OF VITAMIN B IN DIABETIC POLYNEUROPATHY TREATMENT

Relevance: Diabetes mellitus is one of the most common diseases. Within 20 years the number of diabetics in the world has increased by 6 times and the prevalence of diabetes will double in the next 20 years. One of the most common complications is diabetic polyneuropathy, which is caused by low quality of life, and disability of many patients.

Objective: To study Milgamma effectiveness in treatment patients with diabetic polyneuropathy.

Material and methods: The study involved 18 patients with type 2 diabetes; patients were administrated Milgamma with usual dosage: injection every 10 days, then Milgamma Compositum – 1 pill 2 times a day for 8 weeks, and then Milgamma Mono 300 – 1 pill for 3 month.

Results and discussion: Within 20 weeks was significantly reduced pain severity, and vibration thresholds significantly increased. These results have shown that combined administration of B vitamins, especially in fat-soluble forms, improves nerve functions.

Findings: Based on these results, we can conclude that a consistent administration of Milgamma®, Milgamma Compositum and Milgamma Mono 300 improves correction of peripheral complications in patients with diabetes.

Key words: diabetic polyneuropathy, B vitamins, Milgamma.