

УДК 616.85:615.217.34-08

А.Е. ТЛЕГЕНОВ

Городская поликлиника №1, г. Актобе

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ СОВМЕСТНОМ НАЗНАЧЕНИИ ТИОГАММЫ И МИЛЬГАММЫ

*В статье рассматриваются механизмы патогенетического лечения диабетической полинейропатии. Приведены данные исследования эффективности совместного применения препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты и витаминов группы В.*

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, Тиогамма, Мильгамма.

**С**ахарный диабет – одно из распространённых заболеваний. Согласно ежегодным отчётам ВОЗ о распространённости хронических заболеваний в мире, сахарный диабет (СД) занимает третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Ранняя инвалидизация и высокая смертность среди пациентов с СД определили лечение данного заболевания в качестве приоритетного направления в национальных системах здравоохранения всех стран. Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. Распространённость её колеблется в достаточно широких пределах (от 15 до 90%), причём у лиц с длительностью СД 15 лет это осложнение регистрируется более чем в 60% случаев. В различных исследованиях показано, что при манифестации СД у 3,5-7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. И чем больше стаж заболевания, тем выше распространённость нейропатии. 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.

В основе развития диабетической нейропатии – повреждение нервных волокон, которое возникает в результате токсического действия гипергликемии на метаболические процессы в нервных волокнах, и ухудшение эндоневрального кровотока. Происходит поражение миелиновой оболочки и аксона, что приводит к нарушениям проведения возбуждения по нервной клетке. В настоящее время на основании экспериментальных и клинических данных первостепенное значение в патогенезе ДПН отводится гипергликемии, которая приводит не только к эндотелиальной дисфункции, но и к повреждению самих нервов. Гипергликемия нарушает метаболизм в нервной ткани за счёт таких механизмов, как активация патологического пути утилизации глюкозы (полиолового шунта) с повышением осмолярности межклеточного пространства и отёком нервной ткани, снижение натрийзависимого поглощения миоинозита в нервной ткани с нарушением метаболизма фосфоинозитида и угнетением активности  $NA^+/K^+-ATP$ азы. Гликирование внутриклеточных белков нервной ткани, снижение биосинтеза антиоксиданта глутатиона и повышение перекисного окисления липидов клеточных мембран, ухудшение кровоснабжения нервной ткани за счёт микроангиопатии *vasa nervorum*, снижение концентрации тиамин в плазме и нервной ткани.

Существуют различные клинические формы ДПН. Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия – самый часто встречающийся вариант ДПН, который выявляется более чем у 50% больных СД 1 и 2 типа. Ведущими клиническими проявлениями диабетической полинейропатии являются сенсорные,

моторные и трофические расстройства. Типичные симптомы – ощущения бегания мурашек, жжения, онемения, боли в голенях и стопах, ночные судороги икроножных мышц. При неврологическом обследовании выявляются нарушение чувствительности по типу «носков» и «перчаток», ослабление и выпадение сухожильных рефлексов, снижение проприоцептивной чувствительности, двигательные расстройства. Снижение или полное отсутствие чувствительности в дистальных отделах конечностей может сочетаться с невропатическим болевым синдромом, в основе которого лежит поражение тонких сенсорных нервных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Невропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных, трудно поддающееся лечению. В этой связи чрезвычайно важна роль препаратов, способных оказывать влияние на многие патогенетические звенья, задействованные в развитии, как самого заболевания, так и его осложнений. Одним из таких препаратов являются препарат  $\alpha$ -липоевой кислоты – Тиогамма, и липофильная форма витаминов группы В – Мильгамма. Многоцентровые рандомизированные исследования, проведённые в ряде клиник Европы, показали высокую эффективность этих препаратов при лечении различных форм полинейропатии. Важным достоинством их являются способность нормализовать многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного сахарным диабетом.

Как показали клинические исследования (ALADIN 11, ALADIN 111, DEKAN, OPRIL), при использовании  $\alpha$ -липоевой кислоты существенно улучшается состояние пациентов, и уменьшаются клинические проявления диабетической нейропатии. Уже после 3-недельного курса лечения препаратом в дозе 600 мг/сутки у большинства пациентов значительно уменьшались боли, парестезии, чувство жжения и онемения. Положительная субъективная оценка подтверждена динамикой объективных и инструментальных показателей. В плацебо-контролируемом исследовании BEDIP проводилась оценка влияния препаратов Мильгаммы на неврологические нарушения у пациентов СД. Было отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале невропатических нарушений. Таким образом, данные об эффективности и безопасности позволяют рассматривать препараты тиоктовой кислоты и Мильгамму как препарат первой линии патогенетической терапии диабетической полинейропатии. В 2009 году профессором Маньковским Б.Н. предложена схема терапии диабетической полинейропатии Тиогаммой и Мильгаммой совместно, дозы и продолжительность лечения в зависимости от степени тяжести поражения.

Цель настоящего исследования – изучение эффективности совместного применения Тиогаммы и Мильгаммы у больных с выраженными клиническими проявлениями диабетической полинейропатии.

**Материал и методы**

В городской поликлинике №1 г. Актобе проведено открытое (неслепое) исследование оценки эффективности Тиогаммы и Мильгаммы при лечении диабетической полинейропатии. В исследовании участвовали 17 пациентов (7 мужчин, 10 женщин) с сахарным диабетом 2 типа, которым была назначена следующая терапия: Тиогамма 600 мг внутривенно капельно 10 дней, затем Тиогамма таблетки внутрь по 1200 мг 1 раз в сутки натощак на протяжении 3-х месяцев. Одновременно с капельной инфузией Тиогаммы пациенты получали Мильгамму® инъекции по 2 мл внутримышечно 10 дней. Затем терапия продолжалась препаратом Мильгамма композитум по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 8 недель, с последующим переходом на Мильгамма Моно 300 по 1 таблетке 1 раз в сутки на протяжении 3-х месяцев.

У всех обследованных проводились общеклинические исследования с оценкой показателей углеводного и липидного обменов. Состояние периферической нервной системы оценивали по результатам стандартных методов обследования с определением болевой, температурной, тактильной, вибрационной чувствительности. При определении тяжести диабетической нейропатии руководствовались 10-балльной шкалой NDS (Neropathik Disability Score), позволяющей оценить выраженность субъективных и объективных проявлений поражений нервной системы. Согласно этой шкале нейропатия лёгкой формы определялась при сумме баллов 3-5, средней тяжести – при сумме баллов 6-8 и тяжёлая форма – при сумме баллов, равной 9-10. При подобной оценке диабетическая нейропатия средней тяжести выявлена у 6 больных, у 11 пациентов диагностирована тяжёлая форма диабетической нейропатии. Все исследования проводились до начала и после окончания курса лечения. Препараты назначались на фоне базовой сахароснижающей и гипотензивной терапии, применявшейся у больных до начала исследования. В течение всего периода наблюдения не назначались обезболивающие средства, витаминотерапия. Клинические характеристики обследованных пациентов, представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Клинические характеристики обследованных пациентов**

Клиническая характеристика	Показатели
Возраст обследованных (лет)	51,2±4,1
Пол: мужчины	7
женщины	10
Длительность заболевания.	13,2±3,9
СД 2 типа	17

**Результаты и обсуждения**

В результате проведённого лечения положительная динамика клинических симптомов отмечена у всех пациентов. Все пациенты отмечали существенное улучшение общего состояния: увеличилась работоспособность, уменьшились выраженность болевого синдрома и парестезии. У всех больных существенно улучшились объективные показатели, характеризующие функцию периферической нервной системы: тактильная, болевая и вибрационная чувствительность. Динамика клинических и лабораторных показателей приведена в таблице 2.

Как видно из результатов, приведённых в таблице 2, на фоне лечения препаратами Тиогамма и Мильгамма отмечается положительная динамика не только неврологических показателей, но и показателей углеводного обмена, в частности пре- и постпрандиальной гликемии. Отмечается незначительное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, в среднем на 0,5%. Следует отметить, что улучшение показателей углеводного обмена произошло без изменения характера сахароснижающей терапии. Очевидно, что положительное влияние препарата Тиогамма на углеводный обмен обусловлено тем, α-липоевая кислота выступает в качестве коэнзима комплекса ферментов, принимающих участие в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот. Она усиливает транспорт глюкозы и положительно влияет на энергетический обмен клетки, активируя ферменты митохондрий. Установлено, что α-липоевая кислота тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза, что способствует нормализации обменных процессов и компенсации заболевания. Среди всех клинических эффектов Тиогаммы наиболее значима её роль в обеспечении функции системы антиоксидантной защиты. Механизм реализации антиоксидантного действия препарата двоякий. α-липоевая кислота способна непосредственно инактивировать свободные радикалы, выступая своего рода «ловушкой» для них. А кроме того, она повышает активность глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая в качестве донора SH-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, протекающих с участием глутатионпероксидазы. Предохраняя от перекисной дегградации, Тиогамма восстанавливает структуру нервного волокна. Применение препаратов Мильгаммы у больных с ДПН обусловлено следующими причинами. Во-первых, нейротропные комплексы положительно влияют на метаболизм нервной ткани. Во-вторых, имеются данные о способности витаминов группы В уменьшать болевой синдром. Входя в состав различных ферментов, они играют значительную роль в углеводном обмене. Принимают участие в процессах окисления кетокислот и тем самым контролируют образование внутриклеточной энергии из глюкозы. В высоких концентрациях оказывают антиоксидантное действие посредством обмена глутатиона и уменьшают количество гликированных белков в крови, блокируя патологические процессы в нервных клетках.

**Выводы**

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что совместное назначение препаратов α-липоевой кислоты и Мильгаммы позволяет повысить эффективность коррекции периферических неврологических осложнений у пациентов с СД. Тиогамма является эффективным препаратом, который способен разорвать цепь метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии. Являясь универсальным стабилизатором клеточных мембран, Тиогамма может использоваться

**Таблица 2 – Динамика клинических и лабораторных показателей**

Клинический показатель	До лечения	После лечения
Масса тела (кг)	77,2±3,1	76,9±2,7
Гликемия натощак (ммоль/л)	8,8±2,90	7,9±1,5
Гликемия через 2 часа после еды (ммоль/л)	11,2±2,4	9,0±1,7
Гликозилированный гемоглобин в %	8,9±2,6	8,4±1,9
Холестерин общий (ммоль/л)	5,4±1,1	4,8±0,6
В-липопротеиды (ммоль/л)	4,9±1,3	4,2±0,4
Триглицериды (ммоль/л)	2,68±0,85	2,1±0,6
Неврологическая симптоматика (баллы)	8,4±0,78	5,1±0,47

при всех патологических состояниях, в основе которых лежат мембранные повреждения, а это практически весь спектр хронических осложнений сахарного диабета. Нейротропные комплексы витаминов группы В обладают не только симптоматической направленностью – оказывают анальгетическое действие (Мильгамма®), но и улучшают функциональное состояние нерва за счёт блокирования образования конечных продуктов гликирования. Полученные данные позволяют считать целесообразным совместное применение Тиогаммы и Мильгаммы в лечении диабетической полинейропатии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Boulton A.J.M., Gries F.A., Iervell J.A., Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic perineural neuropathy // *Diabetic Med.* – 1998. – V. 15. – P. 508-514
- 2 Shaw J.E., Zimmet P.Z. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetes Rev.* – 1999. – V. 7. – P. 245-252
- 3 Flynn M.D., O'Brien I.A., Corral R.J.M. The prevalence of autonomic and perineural in insulin-treated diabetic subjects // *Diabetic Med.* – 1995. – V. 12. – P. 310-313
- 4 Балаболкин М.И. и др. Диабетическая нейропатия. – М., 2003. – 109 с.
- 5 Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes.* – 1997. 46, Suppl. 2. – P. 31-37
- 6 The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993 Sep. – 329. – P. 977-986
- 7 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – V. 352. – P. 837-853
- 8 Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2000 Apr. – 23, Suppl. 2. – B21-29
- 9 Boulton A.J.M., Malik R.A. Diabetic neuropathy // *Medical Clinics of North America.* – 1998. – V. 82. – P. 909-929
- 10 Верткин А.Л., Ткачёва О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая терапия. – 2004. – 4. – С. 31-34

#### ТҰЖЫРЫМ

##### А.Е. ТЛЕГЕНОВ

№1 қалалық емхана, Ақтөбе қ.

#### ТИОГАММА ЖӘНЕ МИЛЬГАММАНЫ БІРГЕ ТАҒАЙЫНДАУДАҒЫ ДИАБЕТТІК ПОЛИНЕЙРОПАТИЯНЫ ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІ

**Өзектілігі:** Қант диабеті дүние жүзінің көптеген елдерінің денсаулық сақтау жүйелері нде ең маңызды мәселе болып қалады және оның маңызы ұдайы өсуде. ҚД үлкен әлеуметтік маңыздылығы, ол ерте мүгедектікке және асқынулардың кештігіне байланысты өлімге әкелуінде. Сондай асқынулардың бірі диабеттік полинейропатия болып табылады.

**Мақсаты:** Диабеттік полинейропатияның айқын клиникалық байқалуы бар науқастарды Тиогамма және

Мильгаммамен кешенді емдеуде қолданылу тиімділігін зерттеу.

**Материалдар және әдістер:** Зерттеуде 2 түрдегі Қант диабетімен ауыратын 17 науқас қатысты, оларға келесі терапия тағайындалды: Тиогамма 600 күре тамыр ішіне тамшы түрінде 10 күн, содан кейін Тиогамма таблеткаларын ішке қабылдау 1200 мг-нан күніне 1 рет 3 ай бойы. Онымен бір уақытта Тиогамма тамшылық инфузиямен бірге, науқастар Мильгамма® инъекциясын 2 мл-ден бұлшықет ішіне 10 күн алды. Содан соң терапия Мильгамма композитум препаратын 1 таблеткадан күніне 2 рет 8 апта бойы қабылдаумен жалғасты, кейін Мильгамма Моно 300 күніне 1 таблеткадан 3 ай бойы қабылдауға ауысты.

**Нәтижелер және талқылаулар:** Өткізілген емдеу нәтижесінде барлық науқастардың жалпы жағдайының елеулі жақсарғандығы байқалған. Жүйке тамырларының шеткі жүйесі қызметін сипаттайтын объективті көрсеткіштері жақсарды: жанасу, аурулық және вибрациялық сезімталдық.

**Қорытындылар:** Алынған мәліметтер негізінде Тиогамма және Мильгамма бірге тағайындау диабеттік полинейропатияны емдеудің ең тиімді әдістерінің бірі деп тұжырымдауға болады.

**Негізгі сөздер:** диабеттік полинейропатия, Тиогамма, Мильгамма.

#### SUMMARY

##### A.E. TLEGENOV

City clinic No1, Aktobe c.

#### EFFECTIVENESS OF COMBINED ADMINISTRATION OF TIOGAMMA AND MILGAMMA IN DIABETIC POLYNEUROPATHY TREATMENT (TLEGENOV)

**Relevance:** Diabetes mellitus is a major challenge for health systems in most countries of the world and its importance is constantly increasing. Social significance of diabetes mellitus is that it leads to early disability and mortality due to chronic (late) complications. One of such complications is diabetic polyneuropathy.

**Objective:** To study Tiogamma and Milgamma effectiveness in complex treatment patients with symptomatic diabetic polyneuropathy.

**Material and methods:** The study involved 18 patients with type 2 diabetes; patients were administrated Milgamma with the following treatment: Tiogamma 600 – intravenous infusion for 10 days, then Tiogamma pills – 1200 mg 1 time a day for 3 months. Simultaneously with Tiogamma drip infusion, patients were treated with Milgamma® injection of 2 ml intramuscularly for 10 days. Then patients were treated with Milgamma Compositum – 1 pill 2 times a day for 8 weeks, and then Milgamma Mono 300 – 1 pill for 3 month.

**Results and discussion:** After treatment all patients reported a significant overall health improvement. Also have improved objective indicators of the peripheral nervous system: tactile, pain and vibration sensitivity.

**Findings:** Based on these results, we can conclude that a complex administration of Tiogamma and Milgamma®, is one of the most effective methods in diabetic polyneuropathy treatment.

**Key words:** diabetic polyneuropathy, Tiogamma, Milgamma.