



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
эндокринологии

Городская
клиническая
больница № 67,
г. Москва

Точка необратимости: как предотвратить развитие диабетической нейропатии и синдрома диабетической стопы?

К. м. н. Э.Р. ХАСАНОВА, д. м. н., проф. Н.А. ПЕТУНИНА,
К.О. ГАЛСТЯН

В статье показана эффективность нейротропного комплекса Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма», Германия) при лечении диабетической полинейропатии (ДПН) и язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы (СДС). Препарат представляет собой нейротропную комбинацию 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина и является представителем нового класса активаторов транскетолазы, блокирующим патологические пути метаболизма глюкозы и образование конечных продуктов гликирования.

Рекомендовано назначение Мильгаммы композитум драже сразу после постановки диагноза «сахарный диабет», что позволяет предотвратить прогрессию ДПН; препарат эффективно снижает степень выраженности неврологических нарушений, купирует болевой синдром.

Применение нейротропных витаминных комплексов у больных с нейропатической формой СДС ускоряет заживление язвенных дефектов.

ящееся осложнение СД (15–90% больных), причем у лиц со стажем заболевания 15 лет и дольше ДПН регистрируется более чем в 60% случаев [1–12].

Частота обнаружения нейропатии зависит от метода, применяемого для диагностики поражения нервной системы. При целенаправленном обследовании с использованием стандартных средств (монофиламент, тип-терм, камертон) полинейропатия выявляется у 25–80%, а при проведении электронной миографии (ЭНМГ) – у 100% больных СД [4, 6, 13–15]. ДПН не только резко снижает качество жизни, приводит к ранней инвалидизации и становится непосредственной причиной внезапной смерти, но и является важным патогенетическим звеном формирования нейропатической формы синдрома диабетической стопы (СДС) [1, 4, 6, 13, 16].

Первостепенное значение в патогенезе ДПН отводится гипергликемии. Известно, что нервная ткань является инсулиннезависимой, и глюкоза поступает в нейроны по

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Диабетические осложнения приводят к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов – по этому показателю диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Динамика заболеваемости СД продолжает оставаться неуте-

шительной. Ежегодно число больных СД в мире увеличивается на 5–7%, каждые 10 лет количество заболевших удваивается, а к 2025 г. может составить 300 млн человек. Эти данные позволили Американской диабетической ассоциации (ADA) утверждать, что диабет принимает масштабы эпидемии. Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встреча-



градиенту концентрации. В условиях гипергликемии избыток глюкозы устремляется внутрь этих клеток. Физиологическая особенность нервных клеток заключается в их неспособности удалять избыток глюкозы из своего внутреннего пространства [17, 18], вследствие чего полное ее расщепление путем гликолиза становится невозможным и запускаются альтернативные пути метаболизма: активация протеинкиназы C, образование продуктов гликирования, полиоловый и гексозаминовый пути. Конечными продуктами, образующимися в ходе метаболизма глюкозы по этим путям, являются ряд токсичных соединений, приводящих к развитию локального асептического воспаления, нарушению микроциркуляции в *vasa nervorum* и поражению нейронов.

В 1950-е гг. был открыт и тщательно изучен альтернативный путь метаболизма глюкозы – пентозофосфатный шунт. В условиях гипергликемии при неспособности гликолиза полностью метаболизировать глюкозу ее внутриклеточный избыток направляется в пентозофосфатный цикл, где она метаболизируется до углекислого газа и воды. В обычных условиях активность пентозофосфатного цикла остается низкой из-за неактивности ключевого фермента транскетолазы, включающего глюкозу в пентозофосфатный цикл. Кофактором транскетолазы является тиаминдифосфат (ТДФ) – активная форма тиамина (витамина B₁). Следовательно, повысив уровень тиамина внутри клетки, можно стимулировать активность транскетолазы и направить глюкозу по пентозофосфатному пути, тем самым предотвратив ее поступление в пути альтернативного метаболизма, ведущие к повреждению нервных клеток.

Разделяемые в настоящее время большинством исследователей биохимические и молекулярные основы развития ДПН были впервые сформулированы в 2005 г. американским ученым М. Браунли (Michael Brownlee) в знаменитой Бентингской лекции. Увеличение

содержания глюкозы приводит к значительному повышению уровня свободных радикалов в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток – окислительному стрессу, который возникает на фоне недостаточной эффективности антиоксидантной системы больных СД, что обусловлено генетически. Окислительный стресс вызывает разрушение митохондриальной ДНК. В ответ на повреждение ДНК активируются специальные регенеративные полимеразы (PARP). Это приводит к блокированию обмена глюкозы, происходит накопление промежуточных продуктов метаболизма, что вызывает необратимый процесс образования большого количества конечных продуктов избыточного гликирования (AGEs – advanced glycated end products). В результате развиваются патология эндотелиальных и нервных клеток, дефекты стенок сосудов микроциркуляторного русла, патологические процессы в периферических нервах. Большую роль в развитии ДПН играют происходящие уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе изменения состояния рецепторов к AGEs (RAGEs), активирующие ядерный фактор NF-κB и значительно ухудшающие эндоневральный кровоток. Метаболические и сосудистые нарушения вначале проявляются в виде обратимых функциональных повреждений нервов, которые со временем переходят в необратимые морфологические изменения. По типу повреждения нервов различают демиелинизирующую (очаговая деструкция миелиновых оболочек без нарушения аксона, с уменьшением скорости нервной проводимости) и аксональную формы (дегенерация осевого цилиндра с постепенным развитием необратимой дегенерации дистального отдела нейрона).

Формирование клинических симптомов ДПН зависит от степени повреждения аксонов периферических нервов. Существуют различные клинические формы этого заболевания. Наиболее часто (более чем у 50% больных с СД

1 и 2 типов) наблюдается диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия [4, 6, 19, 20]. Ведущими клиническими проявлениями ДПН являются сенсорные, моторные и трофические нарушения. Чаще всего поражаются чувствительные нервы. Больных при этом беспокоят различные парестезии конечностей (покалывание, онемение, зябкость или ощущение жжения, боль). Эти явления отмечаются в основном в состоянии покоя, во время сна, а с развитием заболевания принимают постоянный и интенсивный характер. 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 нейропатическим болевым синдромом, в основе формирования которого лежит поражение тонких сенсорных нервных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Нейропатическая боль – одно из самых сильных страданий больных, трудно поддающееся лечению.

При поражении периферических нервов у больных с СД главным образом страдает транспортная функция аксонов, которая осуществляется аксоплазматическим током, несущим в направлении от двигательного нейрона к мышце и обратно ряд биологических субстанций, необходимых для функционирования нервных и мышечных клеток. Аксонопатии имеют тенденцию к вялому течению с постепенным прогрессированием. Восстановление функции периферических нервов при аксонопатиях происходит медленно и не в полном объеме, так как часть аксонов безвозвратно погибает.

Основным условием лечения и профилактики осложнений СД является стойкая компенсация углеводного обмена. Но одно только достижение нормогликемии не способно быстро ликвидировать

эндокринология



клинические проявления ДПН. Результаты многолетнего наблюдения больных СД 1 и 2 типов (исследования DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) [21] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [22]), которым проводилась интенсивная инсулинотерапия, не доказали возможность предотвращения развития или регресса ДПН. Клиническая практика показывает, что во многих случаях у пациентов не удается достичь удовлетворительного контроля гликемии, и главный повреждающий фактор (гипергликемия) сохраняется либо возникает повторно.

В исследовании EURODIAB IDDM Complications Study [23] показано, что ликвидация гипергликемии после длительного периода ее существования идеального контроля СД не предотвращает развитие ДПН (так называемый феномен гипергликемической памяти).

Таким образом, достижение целевых значений гликемии является первым и основным этапом лечения ДПН. Не вызывает сомнений и необходимость проведения патогенетической терапии с целью коррекции основных метаболических и сосудистых нарушений, лежащих в основе нейропатии. Следует подчеркнуть, что патогенетическое лечение ДПН должно проводиться с момента постановки диагноза вплоть до наступления необратимых структурных изменений в нервных клетках.

В настоящее время существуют два направления патогенетической терапии ДПН:

- уменьшение выраженности окислительного стресса с помощью антиоксидантов (препараты тиоктовой кислоты);
- снижение концентрации промежуточных продуктов гликирования за счет повышения активности фермента транскетолазы и включения глюкозы в пентозофосфатный цикл.

На сегодняшний день одно из основных мест в патогенетической терапии ДПН занимают препараты витаминов группы В в высоких

дозах (нейротропные комплексы), которые принимают активное участие в биохимических процессах и положительно влияют на метаболизм нервной ткани. Важной задачей является реализация возможности комбинированного применения витаминов группы В, так как при совместном введении тиамин, пиридоксин и цианокобаламина наблюдается эффект синергизма – усиления терапевтического действия каждого из этих препаратов. В серии экспериментов показано, что применение комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламина купирует болевой синдром.

Применение витаминов группы В в виде инъекций каждого препарата (B_1 , B_6 , B_{12}) сопряжено с рядом сложностей. Прежде всего, использование нескольких инъекций каждого витамина достаточно болезненно, что снижает приверженность пациентов лечению. При пероральном приеме клиническая эффективность тиамин невысока вследствие низкой абсорбции из кишечника.

Биологическое значение тиамин (витамина B_1) обусловлено действием его активного производного тиаминдифосфата (ТДФ), образующегося из тиамин и аденозинтрифосфата (АТФ) при участии фермента тиаминкиназы. Тиамин в качестве кофермента ТДФ-зависимых дегидрогеназных комплексов цикла Кребса участвует в процессах окисления кетокислот (альфа-кетоглutarовой и пировиноградной), тем самым контролируя образование внутриклеточной энергии из глюкозы. Тиамин с помощью ТДФ-зависимого фермента транскетолазы переключает метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь и позволяет контролировать процессы ее утилизации. Активность транскетолазы зависит только от содержания в организме тиамин. В высоких концентрациях тиамин уменьшает образование конечных продуктов гликирования, блокируя патологические процессы в нервных клетках. Нейротропное действие тиамин заключается

в его участии в регенерации нервной ткани, в улучшении проведения импульсов, в аксональном транспорте и нервно-мышечной передаче на уровне никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-холинорецепторов).

Важной задачей практического применения витаминов является обеспечение их биодоступности, достаточной для достижения терапевтического эффекта. Максимальная абсорбция водорастворимого тиамин составляет не более 10%. Кроме того, наблюдается относительная нестойкость витаминов, объясняемая их инактивацией в организме и возможностью взаимодействия с другими лекарственными препаратами. При пероральном применении тиамин в наиболее часто используемых дозировках (50–100 мг) его биодоступность составляет всего 4–6%.

Проблема биодоступности тиамин B_1 успешно решается с помощью бенфотиамин. Бенфотиамин – уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью – является высокоэффективным и хорошо переносимым препаратом с практически стопроцентной биодоступностью (в 8–10 раз выше, чем у тиамин). После перорального применения бенфотиамин не разрушается тиаминазой кишечника и длительно поддерживает высокие концентрации ТДФ в плазме крови, что способствует более интенсивному накоплению препарата в тканях, активации ферментных систем и обеспечивает нейтрализацию конечных продуктов гликирования. Способность бенфотиамин стимулировать транскетолазу составляет 250%, что в 10 раз выше, чем у водорастворимых соединений тиамин [24]. Бенфотиамин ингибирует три важных биохимических механизма, вовлеченных в патогенез глюкозоиндуцированного повреждения сосудов: неферментное гликирование белков, гексозаминовый путь и систему протеинкиназы С – диацилглицерол [25]. Использование бенфотиамин открыло новые перспек-



тивны в лечении ДПН [1, 2, 4, 13, 19]. Результаты многочисленных экспериментов показали положительное влияние бенфотиамина на проявления нейропатии [26, 27]. Препарат имеет низкую токсичность, его применение в средних терапевтических дозах не вызывает побочных эффектов.

Физиологически активная форма пиридоксина (витамина В₆) – пиридоксальфосфат – обладает коферментными и метаболическим действием. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксальфосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот, обеспечивает нормализацию белкового обмена, участвует в биосинтезе медиаторов – катехоламинов и гистамина, что нормализует нервную деятельность. Кроме того, пиридоксин увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным метаболическим фактором. Витамин В₆ также участвует в блокировании полиолового пути метаболизма глюкозы.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в анаболических процессах путем активации фолиевой кислоты (нуклеиновый, углеводный, жировой обмен, гемопоэз), восстанавливает структуру миелиновых оболочек. Цианокобаламин обладает выраженным анальгезирующим эффектом и уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

Таким образом, перечисленные нейротропные витамины группы В защищают мембраны клеток от токсического воздействия конечных продуктов гликирования, что является достаточным основанием для применения их комплекса в профилактике и лечении поражения нервов при ДПН.

Препарат Мильгамма содержит специально подобранную комбинацию тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в терапевтических дозах. На сегодняшний день наиболее популярными остаются нейротропные комплексы из Германии Миль-

гамма инъекции и Мильгамма композитум. Комбинированный препарат Мильгамма инъекции содержит витамины группы В в высоких дозах: 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина. Наличие в составе 20 мг лидокаина и малый объем ампулы (2 мл) делают инъекции практически безболезненными, что повышает комплаентность пациентов. Одно драже препарата Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина.

На сегодняшний день применение бенфотиамина (Мильгамма композитум драже) имеет достаточную доказательную базу: 4 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых многоцентровых исследований подтвердили высокую эффективность бенфотиамина (Мильгамма композитум) в лечении диабетической нейропатии [26, 27]. Наибольшее количество работ, посвященных лечению ДПН, относится к применению стандартной дозы препарата Мильгамма композитум (3 таблетки в сутки – 300 мг бенфотиамина и 300 мг пиридоксина). По данным различных авторов, у больных СД на фоне перорального применения препарата Мильгамма композитум уже в течение первой недели терапии происходит уменьшение субъективных проявлений полинейропатии, а в период лечения частота онемения и покалывания в нижних конечностях уменьшается с 50 до 7% [4, 14, 20]. Отмечено уменьшение интенсивности болей в нижних конечностях (по шкале McGill) на 30–50% через 3 недели приема таблеток Мильгамма и полное исчезновение болевого синдрома в 30–60% наблюдений через 6 недель лечения. Следует подчеркнуть, что на фоне терапии Мильгаммой пациенты в большинстве случаев отказались продолжать прием анальгетиков [2, 13, 18, 19].

В ряде клинических исследований результаты лечения оценивались не только по степени выраженности неврологических нарушений, но и по изменению вибрационной

чувствительности или скорости проведения импульса по малоберцовому нерву (n. peroneus); отмечалось достоверное улучшение по данным показателям по сравнению с контрольной группой [32].

В плацебоконтролируемое исследование BEDIP (BENfotiamine in the treatment of DIabetic Polineuropathy) [28] были включены 40 пациентов с СД 1 и 2 типов, осложненным полинейропатией. В течение 3 недель проводилось лечение бенфотиамином в дозе 400 мг в сутки или плацебо. Показатели нейропатии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. Было отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале нейропатических нарушений. Статистически достоверных изменений показателей вибрационной чувствительности отмечено не было [21, 28, 33]. Таким образом, полученные в ходе исследования BEDIP данные по эффективности и безопасности бенфотиамина позволяют рассматривать его как препарат первой линии патогенетической терапии ДПН (наряду с препаратами тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты) [27].

Курс лечения состоит из 10 ежедневных внутримышечных инъекций. Для усиления и пролонгирования терапевтического эффекта инъекций Мильгаммы назначают поддерживающий курс препарата Мильгамма композитум, что позволяет продлить положительное нейротропное действие инъекций Мильгаммы до трех месяцев. Стандартная продолжительность терапии составляет 6 недель, по 1 драже 3 раза в сутки.

Авторами статьи было проведено открытое (неслепое) исследование оценки эффективности препарата Мильгамма композитум при лечении ДПН. В исследовании участвовали 32 пациента (19 мужчин и 13 женщин) с СД 1 и 2 типов, которым была назначена Мильгамма по стандартной схеме: 10 внутримышечных инъекций, далее – Мильгамма композитум по 1 драже (100 мг) 3 раза в сутки в течение 6 недель. Средний возраст боль-

эндокринология



ных составил $59,5 \pm 3,1$ года, стаж полинейропатии – $5,9 \pm 1,3$ года. Все пациенты имели хроническую дистальную ДПН, индекс TSS (Total Symptoms Score) $> 7,5$, индекс NDS (индекс по шкале неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score)) > 5 . Критериями исключения являлись асимметричная форма полинейропатии, признаки макроангиопатии нижних конечностей, а также предшествующее лечение ДПН в последние 3 месяца. Контрольную группу составили 10 больных СД 1 и 2 типа с ДПН, не получавшие в период исследования какого-либо лечения полинейропатии. Обследование больных проводилось до назначения препарата Мильгамма, а также через 3 и 6 недель непрерывной терапии указанным препаратом. Оценивались субъективные и объективные показатели нейропатии. До начала лечения парестезии и дизестезии отмечены у 93% наблюдаемых больных, боли в нижних конечностях в покое – у 100%. По результатам обследования до начала лечения показатели шкалы болей составили $12,3 \pm 0,26$, а вибрационная чувствительность была снижена до $3,42 \pm 0,16$. В группе пациентов, получавших в течение 6 недель препарат Мильгамма, на фоне терапии значительно уменьшилась выраженность болевого синдрома, составив по шкале болей $8,3 \pm 1,25$ через 3 недели и $6,0 \pm 0,85$ через 6 недель от начала лечения (в контрольной группе – $11,85 \pm 0,68$ через 3 недели и $11,7 \pm 1,1$ через 6 недель). Отмечено также достоверное повышение порога вибрационной чувствительности ($4,7 \pm 0,96$ через 3 недели и $5,93 \pm 0,65$ через 6 недель лечения) по сравнению с контрольной группой ($4,2 \pm 0,5$ через 3 недели и $3,98 \pm 0,6$ через 6 недель). Лечение препаратом Мильгамма хорошо переносилось, ни у одного больного не наблюдалось нежелательных побочных явлений. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об уменьшении симптомов нейропатии на фоне лечения препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум.

В последнее время появились данные, свидетельствующие об успешном применении нейротропных комплексов Мильгамма и Мильгамма композитум в комплексном лечении СДС [13, 34]. В открытом (неслепом) рандомизированном исследовании, проведенном О.В. Удовиченко и Т.Г. Курцевой [34], участвовали 40 пациентов с СД 1 и 2 типов с нейропатической формой СДС при наличии язвенного дефекта и симптомов периферической нейропатии. После предварительного обследования больные были рандомизированы на 2 группы. Пациенты в 1-й группе (контроль) получали традиционное лечение нейропатической формы СДС, пациенты во 2-й группе наряду со стандартной терапией принимали Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день в течение 6 недель. Оценивались показатели эффективности лечения нейропатии (интенсивность болевого синдрома, вибрационная чувствительность) и процесс заживления язвенного дефекта за время наблюдения. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют об увеличении вибрационной чувствительности и уменьшении болевого синдрома. Кроме того, в группе больных, получавших Мильгамму композитум, среднее уменьшение площади язв составило 77% (в контрольной группе – 40%), а доля полностью заживших язв за 6 недель терапии составила 47% (в контрольной группе – 26%). Аналогичное исследование провели А.Н. Бегма и И.В. Бегма [13]. В исследовании участвовали 54 пациента с СД 1 и 2 типов с нейропатической формой СДС с наличием язвенного поражения стоп. Больные были рандомизированы на 2 группы (контроль и группа наблюдения). Больным обеих групп проводили лечение язвенных дефектов по общепринятым стандартам, а пациентам 2-й группы дополнительно назначали Мильгамму 2,0 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с последующим пероральным приемом Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день в течение

6 недель. Оценивались симптомы нейропатии по шкале NDS, а также скорость заживления язвенных дефектов с определением площади и глубины язвы. В группе больных, получавших Мильгамму, отмечена положительная динамика симптомов нейропатии по шкале NDS, а также достоверное уменьшение сроков раневого процесса в обеих фазах его течения (экссудации и грануляции). На фоне приема Мильгаммы скорость заживления язвенных дефектов увеличилась в 1,5 раза, а доля полностью заживших за 7 недель язв составила 54% (в контрольной группе – 31%). Представленные результаты позволяют сделать вывод: включение в комплексное лечение язвенных дефектов стоп у больных с нейропатической формой СДС препаратов Мильгаммы не только уменьшает проявления нейропатии, но и ускоряет процессы заживления ран, тем самым сокращая пребывание больного в стационаре и длительность амбулаторного наблюдения [13, 34]. Таким образом, препарат Мильгамма композитум обладает выраженными нейротропными свойствами и высокой эффективностью в коррекции неврологических нарушений у больных диабетической нейропатией. Нейротропный комплекс Мильгамма композитум можно считать первым препаратом нового класса активаторов транскетолазы, блокирующим патологические пути метаболизма глюкозы и образование конечных продуктов гликирования, обладающих повреждающим действием в отношении нервных клеток. Активный метаболит пиридоксина – пиридоксамин – также препятствует процессу позднего гликирования белков. Патогенетическая терапия ДПН должна проводиться до возникновения необратимых структурных изменений в нервных клетках, непосредственно после установления диагноза ДПН. Применение нейротропных витаминных комплексов у больных с нейропатической формой СДС ускоряет заживление язвенных дефектов. ☀