

Т.А. Мелешкевич, Е.И. Лучина, М.Е. Лукашова

Опыт применения препарата Мильгамма® в условиях эндокринологического отделения

С каждым годом растет численность страдающих сахарным диабетом (СД). В настоящее время СД является одной из основных причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Он приобрел характер неинфекционной эпидемии в большей степени за счет СД 2 типа. Широта распространения, тяжесть поздних осложнений, приводящих к инвалидизации, финансовые затраты на диагностику и лечение СД определяют высокую социально-экономическую значимость проблемы. Поражение периферической нервной системы относится к наиболее частым осложнениям СД, нередко оно сочетается с диабетической ретинопатией и нефропатией, что говорит об общих механизмах патогенеза. Диабетическая полинейропатия (ДПН) снижает качество жизни больных и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стоп, синдрома диабетической стопы, нетравматических ампутаций. Частота возникновения нейропатий зависит не только от продолжительности диабета, но и от эффективности его лечения.

Ключевая роль в патогенезе ДПН принадлежит глюкозотоксичности (хроническая гипергликемия). Исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) доказало, что именно гипергликемия ответственна за развитие диабетической периферической нейропатии. Однако установление надлежащего гликемического контроля у пациентов с диабетом не приводит к незамедлительному ослаблению прогрессирования микрососудистых осложнений, а польза от такого режима лечения наблюдается только на период контроля уровня глюкозы крови. Этот так называемый феномен метаболической памяти, проявляется на ранних стадиях диабета, и гликемический контроль, начатый до начала очевидных патологических проявлений, имеет выраженный долгосрочный эффект. Феномен метаболической памяти много раз был моделирован у животных. Так, например, при нормализации гипергликемии у собак микрососудистые осложнения диабета продолжали прогрессировать в течение 6 месяцев, у них определяли усиление активности протеинкиназы С, неферментативного гликирования белков, усиление окислительного стресса, которые вызывают, в частности, метаболические нарушения в нейронах и оболочках нервных клеток.

Активизируется полиоловый путь метаболизма, его результатом является накопление сорбитола и фруктозы, которые приводят к повышению внутриклеточной осмолярности, снижению выработки глутатиона, вследствие чего развивается окислительный стресс, происходит нарастание тканевой гипоксии, образуются конечные продукты гликирования (AGEs – advanced glycosylation end products). Они являются этиологическими факторами процесса старения и ряда заболеваний: атеросклероза, болезни Альцгеймера и СД. Наиболее известными из AGEs – гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). Гликированный белок теряет свою физиологическую функцию. В результате присоединения его к рецепторным белкам образуются RAGEs (receptor-AGEs), вызывающие ухудшение различных клеточных функций. В результате гликирования базальных мембран кровеносных сосудов развиваются функциональные сосудистые нарушения: ретинопатия, нейропатия, нефропатия. Микроангиопатии, вызываемые AGE-продуктами in vasa nervorum, ведут к нарушению питания нервов и являются дополнительным фактором возникновения полинейропатии. Гипергликемия приводит к увеличению поглощения глюкозы эндотелиоцитами. Также на функцию эндотелия негативно влияет накопление полиолов, AGEs, усиление перекисного окисления липидов. Все это приводит к снижению

продукции оксида азота (NO). Оксид азота является потенциальным вазодилататором. Снижение его образования приводит к вазоконстрикции, ишемии и замедлению скорости проведения нервного импульса.

Это способствует активизации свертывающей системы крови и тромбоцитов. В итоге развивается дисфункция эритроцитов, проявляющаяся снижением способности к присоединению и высвобождению кислорода, что ведет к развитию тканевой гипоксии.

Казалось бы, выхода нет, но сегодня на вооружении у врача имеются уникальные патогенетические препараты, оказывающие антиоксидантное и метаболическое воздействие: альфа-липоевая кислота и витамины группы В.

Витамины группы В широко назначают в качестве метаболической терапии с целью улучшения функции периферических вегетативных нервных волокон, замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болевого синдрома. Нейротропными считаются витамины В₁ – тиамин, В₆ – пиридоксин, В₁₂ – цианокобаламин. При создании высоких концентраций тиамина в крови его нейротропное действие проявляется уменьшением болевых ощущений, связанных с патологическими процессами в нервных волокнах. Особое значение в лечении осложнений СД имеет способность высоких концентраций тиамина блокировать гликирование белка. Витамин В₁ (тиамин) является водорастворимым и в связи с этим имеет низкую биодоступность. Значительно большей биодоступностью и отсутствием эффекта насыщения обладает уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью – бенфотиамин, жирорастворимая форма витамина В₁. Он является наиболее активным из всех аллитиаминов, группы жирорастворимых форм тиамина, которые также в следовых количествах присутствуют в чесночке и других травах рода Allium. Уникальная химическая структура с открытым кольцом позволяет ему проходить через мембраны клеток и попадать в органы и ткани в противоположность солям тиамина. Благодаря жирорастворимости бенфотиамин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, а также через липофильную оболочку нервных клеток. Внутри клеток бенфотиамин быстрее превращается в тиаминдифосфат, который способствует оптимальной утилизации глюкозы. Таким образом, можно говорить, что бенфотиамин отчасти нивелирует отрицательный феномен глюкозотоксичности, имеющий место при гипергликемическом состоянии. Также бенфотиамин в большей мере по сравнению с аминоксидом подавляет образование AGEs. Липофильный бенфотиамин обладает лучшей

фармакокинетикой, что определяет его использование с большей эффективностью. По имеющимся данным, он снижает воспалительную инфильтрацию клеток, образование цитокинов воспаления. Бенфотиамин наиболее интенсивно всасывается в кишечнике, а его концентрация в плазме крови достигает значений в 5 раз больших, чем для тиамина. Биодоступность бенфотиамина в 3,6 раза больше, чем у тиамина гидрохлорида и других липофильных производных тиамина.

Витамин В₆ (пиридоксин) является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует метаболизм аминокислот, обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточного количества аммиака, обладающего нейротоксичным действием. Пиридоксин участвует в синтезе катехоламинов, гистамина и гамма-аминомасляной кислоты. В₆ увеличивает внутриклеточные запасы магния. Пиридоксин всасывается в тонкой кишке с помощью механизма пассивной диффузии, который не имеет эффекта насыщения, в связи с чем поступление пиридоксина в кровь зависит от его концентрации в просвете кишки.

В₁₂ способен восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать выраженность нейрогенной боли.

Комплексным препаратом витаминов группы В, отвечающим всем требованиям, является препарат Мильгамма® компании «Верваг Фарма». Инъекционный препарат содержит в 2 мл раствора по 100 мг тиамина и пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина. Небольшой объем ампулы (всего 2 мл) и наличие в составе препарата 20 мг лидокаина делают инъекции практически безболезненными. Мильгамма® таблетки – комбинированный препарат, содержащий 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина гидрохлорида. Стандартный курс лечения составляет инъекции №10 внутримышечно, далее по 1 таб. 3 раза в сутки в течение 6 недель. По данным различных авторов, уже через 3 недели приема Мильгаммы уменьшается интенсивность болей в нижних конечностях, выраженность онемения, улучшаются показатели вибрационной чувствительности. Мильгамма® не только уменьшает выраженность симптомов и улучшает сенсорную функцию нервных волокон при ДПН, но и влияет на скорость заживления нейропатических трофических язв. При применении этого препарата отмечается оживление или восстановление сухожильных рефлексов.

Проведенные исследования подтвердили возможность одновременного применения препаратов витаминов группы В и других средств, назначавшихся с целью купирования выраженной нейропатической боли.

В нашем отделении мы проводили анализ эффективности препарата Мильгамма® у 20 пациентов с СД 2 типа длительностью более 5 лет со средним значением гликированного гемоглобина 7,5%. Препарат Мильгамма® применялся по стандартной схеме: инъекции №10 внутримышечно, далее Мильгамма® таблетки по 1 таб. 3 раза в сутки в течение 6 недель. Оценку эффективности мы проводили на основании анализа результатов применения неврологических шкал: NDS (нейропатического дисфункционального счета), NIS-LL (нейропатического дефицита нижних конечностей), TSS (общего симптоматического счета), ВАШБ (визуально-аналоговая шкала боли) через 3 и 6 недель после начала лечения.

Клиническое исследование выраженности периферической сенсомоторной нейропатии состояло из двух частей: оценки симптоматики и клинического неврологического обследования с применением количественных тестов для определения степени выраженности неврологических расстройств (оценка тактильной, температурной, порога болевой и вибрационной чувствительности, рефлексов, стимуляционная электромиография).

Для оценки тактильной чувствительности применялся монофиламент весом 10 г; болевой – укол специальной иглой с притупленным концом; температурной – инструмент Tip-therm; вибрационной – неврологический градуированный камертон. Для оценки нарушений моторной функции исследовали ахилловы и коленные рефлексы. Затем данные результатов осмотра оценивали с помощью шкал NDS и NIS-LL. ВАШБ и шкалу TSS использовали для определения интенсивности боли.

В результате нашего пилотного исследования через 3 недели наблюдалось уменьшение суммы баллов по шкале NDS до 9 по сравнению с 11 от исходного уровня и до 7 через 6 недель лечения (p<0,05 по сравнению с исходным уровнем). Также отмечалось уменьшение выраженности боли по ВАШБ на 19% через 6 недель (p<0,05 по сравнению с исходным уровнем). По шкале TSS также снижалась интенсивность и продолжительность болевого синдрома.

Наше пилотное исследование показало, что прием препарата Мильгамма® таблетки по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 6 недель с предварительным курсом введения препарата Мильгамма® внутримышечно в течение 10 дней приводит к значительному снижению болевых ощущений и улучшению показателей неврологической оценки.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что препарат Мильгамма® таблетки обладает высокой эффективностью в коррекции неврологических нарушений при СД 2 типа и может с успехом применяться в клинической практике.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

«Русский медицинский журнал», том 18, № 14, 2010 г.