

Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий

О.Е.Зиновьева, Ю.Ф.Казанцева

Кафедра нервных болезней Первого МГМУ
им. И.М.Сеченова

В статье представлены данные по диагностике, патогенезу и схемам лечения полиневропатий. Подтверждена клиническая эффективность и безопасность использования Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении дисметаболических полиневропатий. При алкогольной полиневропатии основное действие указанных препаратов направлено на возмещение количественного дефицита нейротропных витаминов (заместительная терапия), а при сахарном диабете их эффективность обусловлена воздействием на основные патогенетические механизмы развития диабетической полиневропатии – активацию транскетаолазы и предотвращение накопления продуктов избыточного гликирования.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, алкогольная полиневропатия, лечение, Мильгамма, Мильгамма композитум.

Pathogenetic treatment of dysmetabolic polyneuropathies

O.E.Zinovieva, Yu.F.Kazantseva

First Moscow Medical State University named
by I.M.Sechenov, Moscow

Data related to pathogenesis, diagnostic and treatment of polyneuropathies are presented. Clinical efficacy and safety of Milgamma and Milgamma compo-

sition in treatment of dysmetabolic polyneuropathies are confirmed. In alcohol polyneuropathy main effect of these medications associated with correction of deficit of neurotropic vitamins (substitutive therapy), in diabetes mellitus they affect main pathogenic mechanisms of polyneuropathy development (activation of transketolase and prevention of accumulation of excessive glycation products).

Keywords: diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy, treatment, Milgamma, Milgamma composition.

Полиневропатии – заболевания периферической нервной системы, в основе которых лежит диффузное поражение периферических нервов. На долю полиневропатий приходится более 50% всех болезней периферической нервной системы. Диагностика полиневропатического синдрома, как правило, не вызывает затруднений, так как имеет достаточно четкие клинические проявления в виде нарушения чувствительности различных модальностей, двигательного дефекта, сопровождающегося снижением или выпадением сухожильных рефлексов, а также вегетативно-трофических расстройств. В то же время, несмотря на развитие нейрофизиологических, морфологических, иммуногистохимических и генетических методов исследования около 20% всех полиневропатий являются идиопатическими. В этих случаях причина развития полиневропатического синдрома остается неизвестной, а этиотропное лечение невозможно, что делает особенно актуальным изучение механизмов повреждения периферических нервов с целью проведения патогенетически обоснованной терапии.

К наиболее распространенным этиологическим факторам поражения периферических нервов относятся хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) и сахарный диабет (СД), на долю которых приходится около 2/3 всех случаев полиневропатий. При СД и ХАИ причина повреждения периферических нервов известна, поэтому диабетическая (ДПН) и алкогольная (АПН) полиневропатии могут рассматриваться как модели для изучения различных дисметаболических и токсических невропатий, в том числе и тех, где этиологический фактор остается неустановленным. Частота поражения периферических нервов при СД и ХАИ, по данным разных авторов, варьирует от 15 до 90% [7, 21]. Такой диапазон колебаний обусловлен как особенностями обследованного контингента больных, так и исполь-

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003 (3); 294-299

2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1996, 104 (1996): 311-316

Рис. 1. Патогенез дистальной симметричной диабетической невропатии



зуемыми методами диагностики. Широкое внедрение в клиническую практику методов электромиографии и количественного сенсорного и вегетативного тестирования позволяет диагностировать поражение периферического нейромоторного аппарата на доклинической стадии, а также выявлять ведущий патогенетический механизм повреждения периферических нервов [2].

В настоящее время принято разделение всех полиневропатий на аксонопатии, в основе патогенеза которых лежит первичное повреждение осевых цилиндров нервов, и миелинопатии, характеризующиеся нарушением функции проводимости вследствие поражения миелиновых оболочек. Однако такое разделение возможно лишь на ранних стадиях патологического процесса, так как по мере прогрессирования заболевания развивается сочетанное повреждение, как осевых цилиндров, так и миелиновых оболочек нервов.

Выделяют следующие стадии течения полиневропатий [21]:

- стадия 0 – полиневропатия отсутствует;
- стадия 1 – асимптомная (субклиническая) полиневропатия;
- стадия 2 – клинически проявляющаяся полиневропатия;
- стадия 3 – полиневропатия с выраженным функциональным дефектом (сенсорно-моторно-вегетативная полиневропатия).

Таким образом, 1 и 2 стадии заболевания предполагают наличие полиневропатии без выраженного функционального дефекта, а 3 стадия – полиневропатию с наличием такового. Указанное разделение имеет практическое значение, так как тактика ведения пациентов во многом определяется стадией заболевания.

Использование современных нейрофизиологических методов исследования позволяет диагностировать ДПН и АПН на субклинической (асимптомной) стадии. Именно на этой стадии, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер, терапевтические мероприятия являются наиболее эффективными.

Патогенез алкогольной и диабетической невропатии представляет собой сложный многоступенчатый процесс. Хроническая гипергликемия является пусковым механизмом в развитии ДПН и запускает каскад метаболических нарушений приводящих к повреждению различных систем организма (рис. 1).

Хроническая гипергликемия при СД приводит к накоплению глюкозы внутри клеток, в том числе в телах нейронов и в эндотелии сосудов. В этих условиях утилизация глюкозы путем гликолиза становится невозможной, и включаются альтернативные пути ее метаболизма: активация полиолового и гексозаминового путей, активация протеинкиназы С и неферментных процессов гликирования [16, 25]. Установлено также, что у больных СД не эффективен и резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы вследствие функциональной недостаточности одного из ключевых ферментов – транскеталазы. Промежуточные продукты метаболизма глюкозы, обладающие токсичными свойствами, накапливаются в нервной ткани и стенках сосудов, приводя к развитию диабетической ангиопатии и невропатии [24]. Данные метаболические расстройства провоцируют нарушения энергетического обмена вследствие повреждения мембран митохондрий, накоплению свободных радикалов, функциональной недостаточности антиоксидантных ферментов и развитию оксидантного стресса, который, в свою очередь, усиливает процессы неферментного гликирования [17, 18]. Накопление конечных продуктов избыточного гликирования (КПИГ) отмечается уже на стадии снижения толерантности к глюкозе, то есть являются одним из первых механизмов каскада патологических реакций, приводящих к развитию осложнений СД [27].

Доказана тесная взаимосвязь метаболических нарушений и состояния эндоневрального кровотока, причем роль связующего звена отводится процессам избыточного неферментного гликирования белков с последующим накоплением КПИГ [26]. Изменения происходят в различных белковых структурах нервного волокна, включая нейрофиламенты и шванновские клетки, что приводит к нарушению аксо-

Информация о препарате

МИЛЬГАММА КОМПЗИТУМ (драже)
(Верваг Фарма, Германия)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Улучшают работу периферической нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пиродифосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин участвует в регуляции обмена ключевых нейромедиаторов и аминокислот. Особенностью данных препаратов является синергизм компонентов, проявляющийся в положительном влиянии на нервную и нейромышечную системы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы раз-

личного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбоишалгия, мышечно-тонические синдромы.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

нального транспорта и повреждению миелиновых оболочек нервов. Также одним из predisposing механизмов развития ДПН является дефицит нейротрофического обеспечения, осуществляемый факторами роста. Выявлено снижение их содержания при СД, что соотносится с тяжестью повреждения периферических нервов и микрососудистых нарушений [22].

Патогенез АПН до настоящего времени до конца не выяснен. Обсуждается два основных патогенетических механизма: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов, и дефицит витаминов группы В, в частности тиамина, вследствие недостаточного питания и/или нарушения всасывания (синдром мальабсорбции) (рис. 2).

Активной формой тиамина является тиаминдифосфат, который служит кофактором нескольких ферментов, участвующих, главным образом, в катаболизме углеводов, биосинтезе ряда составных элементов клетки, продукции составляющих для защиты от оксидантного стресса, для синтеза пентоз, являющихся предшественниками нуклеиновых кислот. Алкоголь уменьшает всасывание тиамина в тонкой кишке, сокращает запас тиамина в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к сокращению активной формы этого витамина [29, 30]. В организме тиаминдефицитное состояние сопровождается различными изменениями метаболизма глюкозы. В результате снижается встраивание липидов в миелин; нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов; образуются зоны лактатацидоза с внутриклеточным накоплением кальция, которые составляют нейротоксический эффект алкоголя.

Прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на нейроны обусловлено индуцированием глутаматной нейротоксичности, в результате снижения выработки белка нейрофиламентов или нарушения быстрого аксонального транспорта [30]. Вследствие нарушенного метаболизма этанола образуются цитотоксические белки, обратимо поражающие клетки нервной системы. Также обсуждается роль основного метаболита этанола – ацетальдегида в нарушении синтеза белков миокарда и скелетных мышц. В случаях хронической алкогольной интоксикации в связи со снижением активности альдегиддегидрогеназы в печени значительно повышается концентрация ацетальдегида в крови. Предполагают, что этанол и ацетальдегид могут оказывать прямое повреждающее воздействие на скелетную мускулатуру и миокард, а также усиливать процессы перекисного окисления, приводя к избыточному образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса. Проведенное в Великобритании клиническое исследование показало снижение содержания α -токоферола в крови при хроническом алкоголизме, что свидетельствовало о несостоятельности эндогенной антиоксидантной системы [37].

Таким образом, патогенез ДПН и АПН представляет собой многофакторный процесс. Гипергликемия при СД и этанол в случаях ХАИ являются пусковыми механизмами, приводящими к разнообразным метаболическим нарушениям. Первостепенное значение в лечении СД и его осложнений имеет коррекция углеводного обмена. Доказано, что поддержание нормальных показателей гликемии ($HbA_{1c} < 7,0\%$) значительно уменьшает риск развития диабетической невропатии у больных СД I типа (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) [20]. Однако результаты исследований у больных СД II типа (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) по-

Рис. 2. Патогенез алкогольной полиневропатии



казали, что интенсивная инсулинотерапия не предотвращает развитие ДПН и не приводит к регрессу имеющихся симптомов поражения периферических нервов [36]. Развитие осложнений СД даже при строгом контроле уровня гликемии связывают с феноменом «метаболической памяти», который может сохраняться в течение нескольких лет [19].

При хроническом алкоголизме основу этиотропного лечения составляет отказ от приема алкоголя в сочетании с полноценным питанием. При наличии полидефицитарного состояния показана заместительная терапия витаминами группы В, в первую очередь тиаминном, препаратами фолиевой кислоты [1, 5]. Ранее считалось, что даже при длительном ежедневном употреблении алкоголя (100 г этилового спирта в сутки в течение 5–10 лет) его отмена приводит к регрессу клинических проявлений АПН [28]. Однако детальное нейрофизиологическое и морфологическое исследование пораженных нервов и мышц показало, что в случаях тяжелой хронической алкогольной невропатии даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресса клинических и морфологических признаков заболевания [12].

Полученные данные делают особенно актуальными поиски новых методов патогенетической терапии ДПН и АПН, так как проведение только этиотропной терапии не позволяет предотвратить развитие и прогрессирование их клинических проявлений.

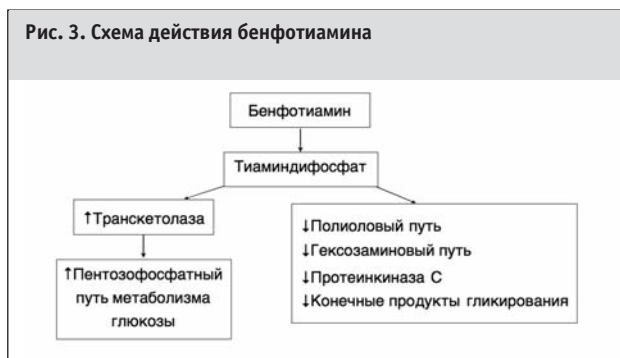
Многофакторный характер патогенеза ДПН и АПН определяет различные подходы к лечению. Учитывая, что важным звеном их развития является оксидантный стресс, представляется целесообразным использование в лечении антиоксидантов, в первую очередь α -липоевой кислоты (α -ЛК). Результаты клинических испытаний показали эффективность препаратов α -ЛК в терапии различных токсических и дисметаболических полиневропатий [39].

К основным биологическим свойствам α -ЛК относят [3]:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликирования белка;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO.

Благодаря указанным свойствам α -ЛК находит применение в лечении ДПН и АПН, так как одновременно воздействует одновременно на несколько звеньев патогенеза. В частности при лечении Тиогаммой («Верваг фарма», Германия) существенный клинический эффект выявлялся уже после первых 10 дней внутривенных инфузий [10]. Отмечалось уменьшение выраженности невропатической боли, парестезий, крампи. При клиническом неврологи-

Свойства витаминов группы В	
Нейтропное действие В ₁	Другие эффекты В ₁
• Улучшает проводимость по нерву	• Антиоксидантный
• Аксональный транспорт	• Блокада неферментного гликирования
• Модулирует нервно-мышечную передачу	• Активация транскетолазы
Нейтропное действие В ₆	Другие эффекты В ₆
• Обеспечение синаптической передачи	• Антиагрегантный
• Участие в синтезе ГАМК	• Улучшение абсорбции
	• Блокада гликирования белков
Нейтропное действие В ₁₂	Другие эффекты В ₁₂
• Участие в синтезе миелиновой оболочки	• Регуляция функции желудочно-кишечного тракта
• Анальгезия	



ческом обследовании определялось уменьшение зоны чувствительных расстройств, а при наличии двигательного дефекта – нарастание силы в ногах. Сравнение результатов показало, что симптомы полиневропатии регрессировали быстрее у тех пациентов, которые после внутривенной терапии получали курс Тиогаммы в таблетках. Важно отметить хорошую переносимость препаратов α -ЛК и низкую частоту побочных эффектов при их приеме.

Еще одной возможностью влиять на патогенетические механизмы формирования ДПН и АПН является применение витаминов группы В, которые традиционно используются для лечения различных невропатий. Известно, что тиамин (витамин В₁) оказывает влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также обеспечивает энергией аксональный транспорт. Пиридоксин (витамин В₆) поддерживает синтез транспортных белков в нервах, кобаламин (витамин В₁₂) влияет на структурные компоненты клеточных мембран (таблица).

Установлено, что у больных СД нарушена работа фермента транскетолазы. Этот фермент способен уменьшать патологическое накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, вызывающих нарушение микроциркуляции, а также развитие функционального и структурного дефекта нервных волокон. Его кофактором является тиаминдифосфат – активная форма тиамин. Повышением уровня витамина В₁ внутри клетки можно увеличить активность транскетолазы, направить глюкозу по пентозофосфатному пути и предотвратить ее поступление в пути альтернативного метаболизма, а значит, предотвратить поражение нейронов. Показано, что введение тиамин увеличивает при СД активность транскетолазы в 2,5 раза [25]. При этом происходит торможение основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки.

Учитывая низкую биодоступность водорастворимой формы витаминов В, более целесообразно использовать в лечении жирорастворимую форму тиамин – бенфотиамин (БФ).

К преимуществам БФ по сравнению с водорастворимым тиамином относятся [6, 9]:

- высокая биодоступность (в 5 раз выше тиамин и других аллитиаминов);
- резистентность к тиаминазе кишечника;
- низкая токсичность;
- хорошая переносимость.

Основным показанием для применения БФ является доказанный в клинических и экспериментальных исследованиях дефицит витамина В₁ у больных СД 1 и 2 типа (рис. 3) [35].

В экспериментальном исследовании выявлена способность БФ активировать ангиогенез и ингибировать апоптоз [15, 23]. Проведено несколько контролируемых клинических исследований, в частности многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование BENDIP (Benfotiamine in diabetic polyneuropathy), доказавших эффективность БФ в терапии клинических проявлений ДПН [32, 33]. Подтвержден дозозависимый эффект препарата. Следует отметить, что наиболее чувствительным симптомом к действию БФ оказалась невропатическая боль. Обсуждается возможность действия препарата непосредственно на сенситизированные болевые рецепторы, получены также данные о влиянии БФ на метаболизм нейротрансмиттеров – серотонина и ГАМК, регулирующих восприятие болевых ощущений [6, 11]. Кроме того, на фоне приема БФ отмечалось уменьшение выраженности сенсорных нарушений, увеличение скорости распространения возбуждения по нервам конечностей [34]. В первую очередь, улучшалась вибрационная чувствительность, что указывало на восстановление функции самых быстропроводящих хорошо миелинизированных волокон. Полученные результаты подтверждались при электромиографическом исследовании, в ходе которого отмечалось увеличение СРВ по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей.

В свою очередь АПН является классической моделью токсической и дефицитарной невропатии. Уменьшение концентрации тиамин в крови отмечается у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом. Клинически дефицит тиамин проявляется острым или подострым развитием симметричной полиневропатии, причем двигательные нарушения преобладают над чувствительными, в патологический процесс нередко вовлекаются верхние конечности. В целом неврологическая симптоматика у больных с дефицитом тиамин прогрессирует более быстрыми темпами, чем в случаях АПН с нормальным содержанием тиамин. В связи с этим витамины группы В широко используются в терапии пациентов с ХАИ. Проведенное в Германии двойное слепое рандомизированное исследование подтвердило эффективность терапии БФ в дозе 300 мг/сут в течение 8 нед в

отношении таких симптомов АПН, как боль, парестезии, онемение, двигательные нарушения [38].

Водорастворимый тиамин (гидрохлорид, нитрат, дисульфид) применяется в виде внутримышечных инъекций или внутривенных инфузий, жирорастворимый тиамин – в форме драже. БФ входит в состав Мильгаммы композитум («Верваг Фарма», Германия). Драже Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Препарат Мильгамма для инъекций, помимо тиамина (100 мг), содержит также пиридоксин (100 мг) и цианкобаламин (1000 мг). В состав драже Мильгамма композитум и инъекций Мильгаммы входит витамин В₆ (пиридоксин). Его фосфорилированная форма служит кофактором более чем 100 ферментам, регулирует метаболизм аминокислот, что обеспечивает нормализацию белкового обмена. Нейротропное действие пиридоксина обеспечивается его участием в синтезе различных медиаторов: катехоламинов, гистамина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Кроме того, он увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных, в частности, энергетических процессах и в деятельности нервной системы. Предполагают, что активный метаболит пиридоксина аминотетрагидропиридоксин, так же как и бенфотиамин предотвращает накопление КПИГ, но другим путем, участвуя в нейтрализации токсичного действия метилглиоксала. Таким образом, витамины В₁ и В₆ разными способами воздействуют на один из ведущих патогенетических механизмов развития полиневропатии. Витамин В₁₂ содержится только в инъекционной форме Мильгаммы, поскольку длительный прием (более 2 нед) может негативно повлиять на процессы кроветворения. Поэтому в драже Мильгамма композитум отсутствует данный компонент. Для коррекции нарушений обмена, возникающих при сахарном диабете, важную роль играет анаболическая функция цианкобаламина, а при лечении ДПН и АПН наиболее значимы его способность восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать невропатическую боль.

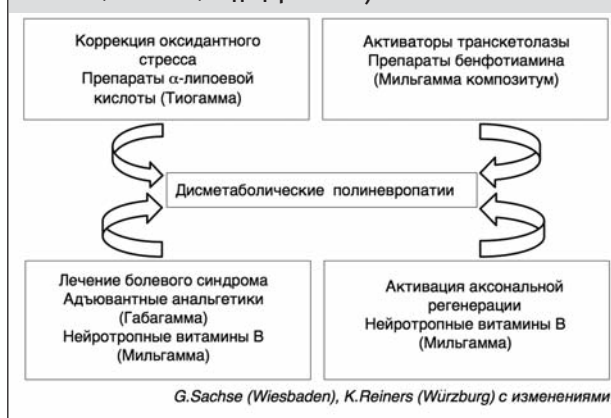
Экспериментальные и клинические исследования показали, что компоненты нейротропных комплексов Мильгаммы и Мильгаммы композитум потенцируют действие друг друга [34]. Серьезных побочных эффектов при их использовании не отмечалось.

Выбор лекарственной формы определяется несколькими факторами. Для быстрого увеличения концентрации тиамина в плазме крови и клетках лечение следует начинать с парентеральных форм введения. Внутривенные инфузии используются для лечения алкогольных полиневропатий с доказанным снижением уровня тиамина. У больных СД более предпочтительно внутримышечное введение. За счет наличия в составе 20 мг местного анестетика лидокаина и небольшого (2 мл) объема ампул инъекции Мильгаммы практически безболезненны.

Следующим этапом является переход на прием драже. В настоящее время наиболее широко комбинация бенфотиамина и пиридоксина применяется для лечения ДПН в составе Мильгаммы композитум. Дополнительным доводом в пользу назначения указанного препарата больным СД являются результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего улучшение функционального состояния периферических нервов на фоне терапии Мильгаммой композитум [4, 8].

В соответствии с поставленными задачами все пациенты в течение 6 нед получали либо Мильгамму

Рис 4. Схемы лечения дисметаболических полиневропатий (по G.Sachse, K.Reiners, модифицированная)



компози́тум (1 драже 3 раза в сутки), либо водорастворимые витамины В₁ и В₆ (по 100 мг каждого внутримышечно) либо плацебо. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших Мильгамму композитум, отмечался достоверный регресс субъективных и объективных клинических проявлений ДПН, по сравнению с больными, получавшими водорастворимые формы витаминов группы В или плацебо. Следует подчеркнуть, что только на фоне терапии Мильгаммой композитум зафиксирована положительная динамика показателей скорости распространения возбуждения по нервам ног и амплитуды моторных и сенсорных ответов, являющаяся инструментальным подтверждением нормализации структуры и функции периферических нервов. Обращает внимание, что при использовании Мильгаммы композитум отмечалось также улучшение функции вегетативных нервных волокон, на что указывала оптимизация вегетативной регуляции сердечного ритма [4, 11].

В целом, на сегодняшний день доказана патогенетическая значимость, клиническая эффективность и безопасность использования Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении дисметаболических полиневропатий. Так, при АПН основное действие указанных препаратов направлено на возмещение количественного дефицита нейротропных витаминов (заместительная терапия), а при СД их эффективность обусловлена воздействием на основные патогенетические механизмы развития ДПН – активацию транскетолазы и предотвращение накопления продуктов избыточного гликирования. Следует отметить, что нейротропные витамины группы В способствуют как улучшению проводящей функции периферических нервов, так и их аксональной регенерации.

Учитывая современные представления о развитии ДПН и АПН, более обоснованным является использование для их лечения комплекса нейротропных витаминов группы В и антиоксидантов, так как указанные препараты действуют на различные звенья патогенеза невропатий (рис. 4).

В терапии полиневропатий нередко применяются препараты, используемые для лечения невропатической боли. Боль при ДПН и АПН является частым клиническим синдромом и относится к наиболее мучительным для пациента и резистентным к терапии проявлениям заболевания. Традиционно для лечения невропатической боли используются адьювантные анальгетики, к которым относятся антидепрессанты и антиконвульсанты. Развитие побочных реакций в виде сонливости, нарушения координации, диспепсии, анемии, сухости во рту, нарушения аккомодации, задержки мочи, нарушения ритма сердца и других зачастую ограничивает возможно-

Рис. 5. Схема лечения полиневропатии препаратами α-липоевой кислоты (Тиогамма) и нейротропными витаминами группы В (Мильгамма, Мильгамма композитум)

А. Стадия полиневропатии с выраженным функциональным дефектом

1 этап. В/в – Тиогамма №15; в/м – Мильгамма №10
2 этап. Пероральный прием – Тиогамма 600 мг/сут, Мильгамма композитум – по 1 драже 3 раза в сутки длительно (не менее 2 мес)

Б. Стадия полиневропатии без выраженного функционального дефекта

Пероральный прием Тиогаммы – 600 мг/сут и Мильгаммы композитум – по 1 драже 3 раза в сутки в течение 2 мес

сти терапевтического воздействия, поэтому в терапии боли перспективно использование антиконвульсантов нового поколения. Габагамма («Верваг Фарма», Германия) представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В опытах на животных установлено, что препарат усиливает синтез ГАМК, оказывает модулирующее действие на NMDA-рецепторы, блокирует субъединицу α2δ кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, подавляет синтез и транспорт глутамата, способствует уменьшению частоты потенциалов действия периферических нервов [31]. Исследования, проводимые у больных с ДПН, свидетельствуют о высокой эффективности габапентина в лечении невропатической боли [13, 14]. Рекомендованная доза составляет 1800–2400 мг/сут. Лечение начинают с дозы 300 мг/сутки, которую в течение первой недели увеличивают до рекомендуемой. Курс лечения составляет 2–4 мес. Препарат хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции.

В целом, тактика лечения пациентов с дисметаболической полиневропатией определяется стадией заболевания (рис. 5).

Таким образом, при асимптомной стадии поражения периферических нервов, выявляемой при ЭМГ-исследовании, и стадии без выраженного функционального дефекта целесообразно назначать пероральные формы препаратов. В случаях полиневропатии с выраженным функциональным дефектом следует начинать лечение с инъекционных форм с последующим переходом на пероральный прием. При необходимости может быть рекомендовано проведение повторных курсов нейротропной терапии, однако кратность и длительность курсов требуют уточнения в последующих исследованиях.

Особо следует подчеркнуть необходимость диагностирования ранней субклинической стадии ДПН (проведение электромиографии, количественного сенсорного и вегетативного тестирования). На сегодняшний день доказано, что эта стадия является обратимой, так как функциональные изменения преобладают над структурными поражениями периферических нервов. Лечение (Тиогамма в дозе 600 мг/сут, Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 2–3 мес) приводит к регрессу симптомов заболевания. На всех других стадиях удается приостановить течение патологического процесса.

Таким образом, патогенетические предпосылки феномена гипергликемической памяти, а также клиническая эффективность бенфотиамина и пиридоксина, выступающими блокаторами образования КПИГ, позволяют рассматривать нейротропный комплекс Мильгамму композитум как один из важнейших компонентов лечения диабетической нейропатии. При этом необходимо учитывать значение инъекционной терапии Мильгаммой у пациентов с функциональным дефектом в виде болевого синдрома.

Литература

- Ангельчева О.И. Алкогольная полиневропатия. Неврологический журнал. 2006; 1: 51–55.
- Балаболкин М.И., Кремникова В.М. Диабетическая невропатия. Журнал неврол. и психиатр. 2000; 10: 67–74.
- Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм α-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Международный медицинский журнал. 2001; 2: 133–142.
- Вертин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиамина-содержащих препаратов в лечении диабетической невропатии. Фарматека. 2005; 10: 1–6.
- Воробьева О.В., Тверская Е.П. Алкогольная полиневропатия. Consilium medicum. 2005; 7: 2: 138–142.
- Громова О.А., Гупало Е.М., Никонов А.А. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамина: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. Трудный пациент. 2008; 2–3: 36–43.
- Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2005; 496.
- Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2003; 2: 6–9.
- Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В. От тиамин к бенфотиамину: современные подходы в лечении диабетической невропатии. Фарматека. 2006; 122: 7.
- Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогамма. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2003 год.
- Чернышова Т.Е. Мильгамма драже в комплексной терапии диабетической полинейропатии. ТОП-медицина. 2001; 3: 14–16.
- Ammendola A., Gemini D., Iannacore S., et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical – electroneurographic study. Alcohol. Alcoholism, 2001; 35 (4): 388–371.
- Backonja M.-M. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. Epilepsia. 1999; 40: Suppl. 6: 57–59.
- Backonja M., Serra J. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. Pain Med. 2004; 5: Suppl. 1: 28–47.
- Beltramo E., Berrone E., Buttiglieri S. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. Diabetes Metab. Res. Rev. 2004; 20: 330–336.
- Berrone E., Beltramo E., Solimine C., et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. J. Biol. Chem. 2006; 281: 9307–9313.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813–820.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54 (6): 1615–1625.
- Ceriello A., Michael A., Ihnat A. Et al. The «The metabolic memory»: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94: 410–415.
- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy in the development and progression of neuropathy. Ann Int Med. 1995; 122: 561–568.
- Dyck P.J. Detection, characterizing and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve. 1988; 11: 21–32.
- Dyck P.J., Dyck P.J. B. Diabetic polyneuropathy. In: Diabetic neuropathy / Eds: Dyck P.J., Thomas P.K. 2-nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders. 1999; 255–278.
- Gadau S., Emanueli C., Van Linthout S. et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/AKT mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. Diabetologia. 2006; 49: 405–420.
- Goh S-Y, Cooper M.E. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 1143–1152.
- Hammes H. P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med. 2003; 9: 1–6.
- Harati Y. Diabetic neuropathies: unanswered questions. Neurol Clin. 2007; 25 (1): 303–317.

27. Haslbeck K.M., Schleicher E., Bierhaus A. et al. The AGE/RA-GE/NF- κ B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2005; 113: 288–291.
28. Hillbom M., Wennberg A. Prognosis of alcoholic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47: 699–703.
29. Hoyumpa A.M. Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr.* 1980 Dec; 33 (12): 2750–61.
30. Kucera P., Balaz M., Varsik P., Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy.* 2002; 103 (1): 26–29.
31. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management / Ed. by P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini. Seattle, WA: IASP Press, 2001; 151–167.
32. Reiners K.H. Statement anlässlich des Fachkongresses «Benfotiamin in der Behandlung von systemischen Nervenerkrankungen», Leipzig. 2003.
33. Strake H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008; 116 (10): 600–605.
34. Strake H., Lindenmann A., Federlin K.A. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1996; 104: 311–316.
35. Thornally P.J., Babei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease *Diabetologia.* 2007; 50: 2164–2170.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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; 352: 837–853.
37. Ward R.J., Peters T.J. The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy. *Alcohol Alcohol.* 1992; 27: 359–365.
38. Woelk H., Lehl S., Bitsch R., Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study) *Alcohol Alcoholism.* 1998; 33: 6: 631–638.
39. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). *Diabetes Care.* 1999; 22: 8: 1296–1301.