

Препараты с метаболическим действием (Мильгамма, Мильгамма композитум) в комплексном лечении осложнений сахарного диабета (полинейро- и ангиопатии)

А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов

ММА им. И.М. Сеченова, Клиника Московского
Института Кибернетической Медицины

Врачи общей практики в своей повседневной практике часто встречаются с клиническими проявлениями диабетической и алкогольной полинейропатии – заболеваний, характеризующихся диффузным поражением нервных волокон. Поражения периферической нервной системы являются следствием эндокринных заболеваний – сахарного диабета (СД), токсического воздействия избыточного потребления алкоголя, дефицита в организме витаминов группы В. Клинические проявления полинейропатии разнообразны: от нейропатического болевого синдрома, возникающего вне связи с раздражением периферических рецепторов, до парестезий в дистальных отделах конечностей – по типу «перчаток» или «носков».

Сахарный диабет – заболевание, характеризующееся гипергликемией (после еды и натощак), глюкозурией, которые обусловлены абсолютной или относительной недостаточностью инсулина в организме. Нарушения углеводного обмена приводят к поражению сосудов, развитию полинейропатии и суммарно – к патологическим изменениям в различных органах и тканях. Важно отметить, что у больных СД вследствие гипергликемии имеет место повышенная потребность в тиамине.

Ежегодные отчёты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о распространённости хронических заболеваний в мире свидетельствуют, что СД стабильно занимает третье место после сердечно – сосудистой и онкологической патологии. За последние 10 лет заболеваемость СД среди молодых лиц в возрасте 30–39 лет возросла на 70 %, что позволило Американской диабетической ассоциации утверждать, что это заболевание принимает масштабы эпидемии. По прогнозам ВОЗ, количество больных СД к 2025 году во всем мире превысит 300 млн человек, причём на долю СД 2 типа будет приходиться от 92 до 97 % всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [1, 7, 10].

Предполагается, что чем раньше возникает СД, тем выше вероятность таких грозных осложнений как слепота и ампутация конечностей. При наличии или отсутствии АГ или СД 2 типа пациенты, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), являются также часто инсулинорезис-

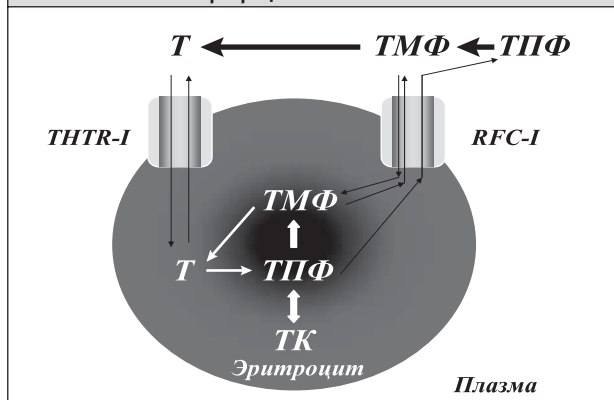
тентными. Согласно данным проспективных исследований, инсулинорезистентность (ИР) в 50 % случаев прогнозирует развитие ИБС и её осложнений в ближайшие годы. Изучение данной проблемы в настоящее время является актуальным, так как до сих пор смертность больных от сердечно-сосудистых осложнений составляет наибольший процент летальности в мире [3, 7, 14, 15, 17].

Понимание механизмов развития осложнений при СД невозможно без чёткого представления патофизиологической сущности этой эндокринной патологии. В частности, недостаточность (дефицит) тиамин оказывает существенное влияние на развитие осложнений СД, т. к. тиамин выполняет ключевую функцию в метаболизме глюкозы. В ряде научных исследований показано, что в 80 % случаев среди больных СД имеется дефицит (снижение концентрации) тиамин в плазме крови. Причиной развития недостаточности тиамин является его увеличенный клиренс через почки за счёт снижения реабсорбции тиамин эпителием проксимальных канальцев нефрона, в результате блокирования экспрессии генов, ответственных за кодирование и воспроизведение белков (ТНТR-1, ТНТR-2, RFC-1) переносчиков тиамин гексозаминовым путём – утилизации глюкозы специфичного для СД. Клеточный и внеклеточный обмен тиамин хорошо изучен на модели эритроцита (рис. 1).

У здорового человека при приёме углеводсодержащей пищи через 20–30 минут в крови начинает увеличиваться уровень глюкозы. Увеличение концентрации глюкозы в крови способствует выведению из β-клеток поджелудочной железы инсулина. Инсулин переносится к клеткам печени, мышечной ткани. При подходе инсулина к гепатоциту на поверхности клетки образуется слой рецепторов, состоящий из гликопротеинов. Инсулин связывается с рецепторами клетки, которые сначала собираются в группы, образуя кластеры, затем кластеры объединяются, создавая так называемые «шапки» [3, 20, 24].

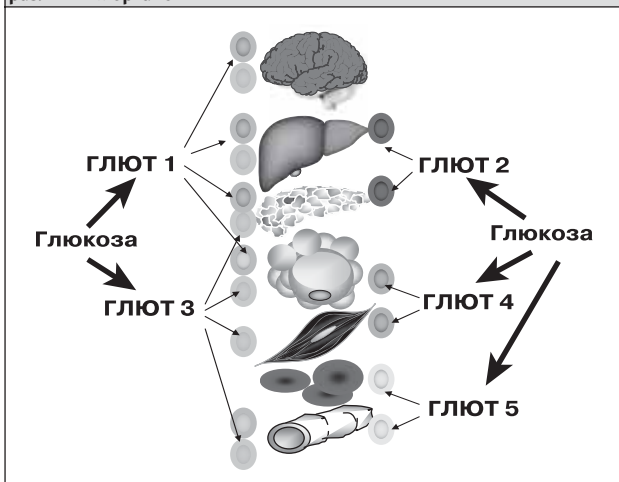
Основное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через мембрану клетки с помощью глюкозных транспортеров (ГЛЮТ). Скорость поступления глюкозы внутрь клетки возрастает в 20–40 раз. Глюкоза является большой молекулой, поэтому она может проходить внутрь клетки только при помощи специальных белков-переносчиков, которые при активации рецептора передвигаются к поверхности клетки, связывают молекулу глюкозы и переносят её через мембрану внутрь клетки. Это происходит за счёт 5–10-кратного увеличения содержания белков-транспортеров глюкозы в мембране при одновременном

Рис. 1. Схема трансмембранного транспорта тиамин и его метаболизма в эритроците



Примечание. Т – тиамин, ТК – транскетолаза, ТМФ – тиамин монофосфат, ТПФ – тиамин пиридофосфат, ТНТR-I и RFC-I – белки транспортеры тиамин

Рис 2. Распределение транспортеров глюкозы (ГЛЮТ) в тканях различных органов



уменьшении их содержания внутри клетки на 50–60 % (рис. 2).

Активация транспорта глюкозы происходит по схеме: «связывание инсулина с рецептором → активация рецепторной киназы (тирозинкиназы) → активация аденилатциклазы → образование цАМФ → активация G-белка → высвобождение инозитол-фосфат-олигосахаридов из липидов мембран → активация переносчика глюкозы ГЛЮТ» [3, 7, 18].

Выделяют 2 класса транспортеров глюкозы: к первому классу относят Na^+ -глюкозный котранспортер, ко второму – 5 изоферментов непосредственных глюкозных транспортеров (ГЛЮТ) [7, 19, 23].

Na^+ -глюкозный котранспортер (симпортер) экспрессируется в реснитчатых клетках тонкой кишки и проксимальных канальцев почек. Этот белок осуществляет активный транспорт глюкозы из просвета кишки или нефрона против градиента её концентрации путём связывания глюкозы с теми ионами Na^+ , которые перемещаются по градиенту концентрации [16, 23].

Второй класс переносчиков глюкозы представлен мембранными белками, находящимися на поверхности всех клеток и осуществляющими транспорт глюкозы по градиенту её концентрации (облегченная диффузия).

В настоящее время выделяют 5 типов транспортеров глюкозы.

ГЛЮТ-1 (эритроцитарный тип) экспрессируется во многих тканях и клетках: эритроцитах, плаценте, почках, толстой кишке.

ГЛЮТ-2 (печёночный тип) синтезируется только в печени, почках, тонкой кишке и β -клетках поджелудочной железы. Изменение количества или структурной формы ГЛЮТ-2 вызывает снижение чувствительности β -клеток к глюкозе, это происходит при СД 2 типа.

ГЛЮТ-3 (мозговой тип) экспрессируется во многих тканях: мозге, плаценте, почках, скелетных мышцах плода.

ГЛЮТ-4 (мышечно-жировой тип) содержится в тканях, где транспорт глюкозы быстро и значительно увеличивается после воздействия инсулина (скелетных мышцах, жировой клетчатке, сердце). Основной причиной клеточной резистентности к инсулину при ожирении и СД 2 типа является угнетение синтеза ГЛЮТ-4, а также изменение их функциональной активности с нарушением транслокации.

ГЛЮТ-5 (кишечный тип) находится в тонкой кишке, почках, скелетных мышцах и жировой ткани [3, 4, 6, 18].

Белковые переносчики глюкозы (ГЛЮТ) практически не зависят от инсулина. Так как инсулин по-

падает по портальной вене, прежде всего, в печень и только после этого – в общую циркуляцию, печень получает большую дозу инсулина. В клетках печени, мышечной ткани инсулин участвует в переводе глюкозы в гликоген, в результате чего к 60-й минуте уровень глюкозы в крови снижается до нормы.

У здорового человека повышенное содержание глюкозы в крови после приёма пищи приводит к выведению из β -клеток поджелудочной железы инсулина, а он способствует синтезу гликогена из глюкозы, что приводит к снижению уровня глюкозы до нормы.

При голодании, во время дальнейшего снижения глюкозы в крови ниже нормы, из β -клеток поджелудочной железы выводится глюкагон. Уже с помощью других клеточных рецепторов он транспортируется в клетки печени и мышц, что способствует гидролизу гликогена до глюкозы и выведению глюкозы в кровь. Таким образом, регулируется содержание глюкозы в крови здорового человека.

Роль инсулина в регуляции обмена веществ выходит за рамки регуляции уровня глюкозы в крови. В мышечных клетках инсулин активизирует синтез гликогена. В жировой ткани инсулин, с одной стороны, стимулирует образование жиров – в норме 30–40 % поглощённой глюкозы превращается в жир. С другой стороны, инсулин является мощным блокатором распада жиров. Жировая ткань (энергетический «запасник» организма) – одна из самых инсулиночувствительных тканей. В мышцах инсулин способствует переходу аминокислот в клетки и стимулирует синтез белков, одновременно препятствуя их распаду. Инсулин активизирует синтез АТФ, ДНК и РНК и, таким образом, способствует размножению клеток. В целом, действие инсулина направлено на накопление организмом энергии и структурных материалов для клеточной репарации, одновременно он способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия. Таким образом, инсулин по своим биологическим свойствам относится к анаболическим гормонам.

Нарушения секреции инсулина при СД 2 типа носят количественный и качественный характер. В норме, ранний пик секреции инсулина вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя уровень гликемии, подавляет липолиз и секрецию глюкагона, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации ими глюкозы. Утрата ранней фазы секреции инсулина при СД приводит к избыточной компенсаторной продукции инсулина в более позднее время, ухудшению контроля постпрандиальной гликемии, непродуктивной гиперинсулинемии, что в конечном итоге клинически проявляется увеличением массы тела. Всё это сопровождается повышением ИР, усилением глюконеогенеза, снижением утилизации глюкозы периферическими тканями и, как следствие, суммарно приводит к посталиментарной гипергликемии [6, 10, 12, 24].

ИР – снижение количества или аффинности рецепторов клеток инсулиночувствительных тканей (мышечной, жировой) с одновременным или изолированным нарушением секреции инсулина.

Известно, что ИР развивается постепенно, в первую очередь, в мышцах и печени. Затем, на фоне накопления большого количества поступающих с пищей глюкозы и жира, происходит увеличение количества адипоцитов и их размеров. Это сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и развитием ИР в жировой ткани. Наличие ИР жировой ткани способствует возникновению гиперинсулинемии (ГИ), которая развивается компенсаторно для пре-

одоления порога сниженной чувствительности к инсулину. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Развивается порочный круг – «ИР – ГИ – ожирение – ИР». Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) [12, 13, 23].

Суммарно СД можно определить как сочетание синдромов: гипергликемии, полинейропатии и микроангиопатии.

Патофизиология диабетических ангиопатий заключается, прежде всего, в повреждении эндотелия и субэндотелия, сопровождающегося адгезией тромбоцитов к субэндотелиальным структурам сосудистой стенки. К повреждённому участку сосудистой стенки форменные элементы доставляются уже подготовленными к адгезии и агрегации, при этом важную роль играют гуморальные факторы, освобождающиеся из повреждённой сосудистой стенки, эндотелия и форменных элементов крови: серотонин, катехоламины, простагландины, кинины, продукты распада фибриногена. Все это приводит к уменьшению просвета сосудов и увеличению проницаемости сосудистой стенки [11, 23, 24].

Гипергликемия через каскад взаимосвязанных нарушений (неферментативное гликозилирование, усиление полиольного шунта, перикисного окисления липидов, накопления неэстерифицированных жирных кислот) вызывает дисфункцию эндотелия, который теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров. Наряду со снижением синтеза вазодилататоров (оксида азота, простациклина), происходит повышенный выброс вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что способствует прогрессированию поздних осложнений СД [3, 7, 9, 13].

Основной патогенез микроангиопатии является гликозилирование белков организма, ведущее к нарушению клеточной функции. В 70-х годах прошлого столетия обнаружено, что у больных с декомпенсацией сахарного диабета увеличивается содержание гликозилированного Hb по сравнению со здоровыми людьми. В настоящее время доказана возможность присоединения глюкозы с образованием кетоамина и А-цепи молекулы Hb. Глюкоза путём неферментного процесса реагирует с N-концевой аминогруппой β -цепи молекулы Hb_A с образованием кетоамина. Этот комплекс обнаруживается в эритроцитах в течение 2–3 месяцев (период жизни эритроцита) в виде малых фракций Hb_{Alc} и Hb_{Alabc} (в норме гликозилированный Hb $\leq 7\%$ от общего уровня Hb).

Аналогичный процесс повышенного включения глюкозы в белки сыворотки крови (с образованием фруктозамина), клеточных мембран, ЛПНП, белков периферических нервов, коллагена, эластина и хрусталика глаза обнаружен у большинства больных СД. Изменение белков базальной мембраны, повышенное содержание их в эндотелиальных клетках, коллагене аорты и базальной мембране почечных клубочков не только могут нарушать функцию клеток, но и способствуют образованию антигенов к изменённым белкам сосудистой стенки (иммунные комплексы), которые могут принимать участие в патогенезе диабетической микроангиопатии [3, 7, 13, 15].

В патогенезе диабетической микроангиопатии, кроме ранее указанных факторов, также участвует нарушение гемостаза. У больных СД наблюдается рост агрегационной активности тромбоцитов с увеличением продукции тромбосана A₂, повышением метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и уменьшением периода полураспада биологически активных субстанций арахидоновой кислоты. Кроме того, при СД происходит наруше-

ние синтеза простациклина в клетках эндотелия, уменьшение фибринолитической активности и повышение фактора Виллебранда, что способствует образованию микротромбов в сосудах. Кроме этого, в патогенезе микроангиопатий могут принимать участие повышение вязкости крови, замедление кровотока в капиллярах, а также гипоксия и уменьшение освобождения кислорода из Hb_{Alc}, о чём свидетельствует снижение 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

На патогенез диабетической микроангиопатии и нефропатии могут влиять и гемодинамические сдвиги в виде нарушения микроциркуляции. Отмечено, что в начальной стадии СД растёт капиллярный кровоток во многих органах и тканях (почка, сетчатка, кожа, мышечная и жировая ткань). Это сопровождается повышением клубочковой фильтрации в почках при росте трансгломерулярного градиента давления. Было сделано предположение, что указанный процесс может вызывать поступление белка через капиллярную мембрану, накопление его в мезангиуме с последующей пролиферацией мезангиума и приводит к интеркапиллярному гломерулосклерозу. Клинически при этом у больных возникает транзиторная микро-, а затем постоянная макроальбуминурия [7, 18].

Глюкоза может выступать в качестве оксиданта, генерируя свободные радикалы (супероксидный анион O²⁻, перекись водорода, реактивные кетоальдегиды). Именно эти последние продукты участвуют в формировании гликозилированных протеинов, которые сами являются источником свободных радикалов. В последние годы было доказано повышенное выделение малондиальдегида из мембран эритроцитов больных СД. Выявлено также снижение содержания глутатиона в эритроцитах этих больных. Глутатион защищает клетку от свободных радикалов, а снижение его уровня связано с усилением перекисного окисления липидов, что является результатом недостаточного удаления свободных радикалов. У больных СД выявлено также повышение генерации супероксидного аниона O²⁻. Величина его продукции коррелирует с содержанием глюкозы в плазме крови и уровнем гликозилированных протеинов [23, 24].

Гипергликемия является сама по себе причиной роста концентрации свободных радикалов в плазме крови. Существует предположение, что именно гипергликемия обуславливает развитие ангиопатии в результате «окислительного стресса». Воздействие повышенных концентраций глюкозы на препараты аорты кролика *in vitro* приводило к избирательному нарушению эндотелийзависимой вазорелаксации. Этот эффект снимался антиоксидантами, включая супероксиддисмутазу и каталазу. Можно предположить важную роль кислород-содержащих свободных радикалов в патогенезе ангиопатии при СД, потому что тканевое содержание естественных антиоксидантов (витамины С и Е, коэнзим Q₁₀, глутатион, каталаза) при СД снижено, в то время как уровень таких свободных радикалов, как супероксидный анион, повышен. Предполагается, что усиление метаболизма глюкозы по полиоловому пути истощает запасы НАДФ, который необходим для образования оксида азота. Кроме того, повышенное окисление сорбитола до фруктозы может усиливать образование супероксидных анионов посредством уменьшения образования промежуточных продуктов PGC2, PGN2 [2, 12].

На макрофагах и мезангиальных клетках (через неферментативное гликозилирование белков) связывание белка с рецепторами стимулирует продукцию фактора некроза опухоли (ФНО α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), инсулинподобного фактора роста-1

(ИФР-1) и гранулоцитарно-макрофагального колоннестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) до уровня, при котором увеличивается пролиферация гладкомышечных клеток и продукция матрикса. На эндотелиальных клетках связывание белков вызывает прокоагуляционные изменения в экспрессии гена и увеличивает экспрессию лейкоцитсвязывающих сосудистых молекул адгезии (ЛСМА-1) [7].

Известно, что выраженность сосудистых осложнений при СД коррелирует с уровнем коагуляционной активности, хотя механизмы, соединяющие эти два процесса, ещё не ясны, но доказано, что конечные продукты гликозилирования играют в них ключевую роль. Увеличенный приток ЛП к интиму, включая ЛПНП, являются неотъемлемыми компонентами раннего атерогенеза. Оксидантная нагрузка интимы при СД резко ускоряет эндотелиальный транспорт ЛП в субэндотелиальный слой сосудистой стенки. Создавшиеся условия благоприятствуют проникновению частиц ЛПНП в субэндотелиальное пространство, где они окисляются свободнорадикальным кислородом, с образованием ксантомных клеток и усилением притока моноцитов в интиму и формированием так называемых жировых полосок.

Таким образом, в основе диабетических макроосложнений лежит атеросклероз. Характерными для СД патогенетическими факторами прогрессирования атеросклероза являются неэнзиматическое гликозилирование белков и мембранных структур, гиперфибриногенемия, изменение активности липопротеинлипазы, нарушение функционирования системы простагландинов [5, 23, 24].

В основе всех полинейропатий (токсического – алкогольного, сосудистого – ангиопатии, воспалительного, аутоиммунного генеза) лежит поражение миелиновой оболочки и аксона, что ведёт к нарушению проведения возбуждения по нервной клетке. Основные механизмы повреждения нервной ткани – нарушение (извращение) энергетического обмена и усиление свободнорадикального окисления.

В настоящее время патогенез диабетической нейропатии изучен наиболее полно, по сравнению с другими механизмами поражения периферической нервной ткани, в основе которого – высокое поступление глюкозы в нервную клетку по концентрационному градиенту. Так, при повышении внутриклеточной концентрации глюкозы возрастает образование сорбитола (альтернативный – полиоловый путь утилизации глюкозы).

Нервная ткань, в частности, периферические нервные волокна, характеризуются высоким уровнем энергетического метаболизма, основными механизмами которого служит аэробное окисление

глюкозы в цикле трикорбоновых кислот (цикл Кребса).

Гипергликемия может нарушать метаболизм в нервной ткани различными способами:

1 – гликозилирование внутриклеточных белков за счёт усиления связывания их с глюкозой; Б – повышение внутриклеточной осмолярности за счёт повышения концентрации сорбитола и фруктозы с гипергидратацией клетки; 2 – снижением Na^+ -зависимого поглощения миоинозита и/или увеличением полиолового пути окисления глюкозы (уменьшение содержания миоинозита в нервной ткани) с нарушением метаболизма фосфоинозитида и активности Na^+ - K^+ -АТФазы; 3 – развитие окислительного стресса ингибирует синтез глутатиона – антиоксиданта, усиливает эндоперикисные реакции; 4 – снижение кровоснабжения за счёт микроангиопатии в «*vasa nervorum*», 5 – снижение концентрации тиамин в плазме и в нервной клетке. В связи с нарастанием гликозилирования тубулина могут нарушаться микротубулярная функция аксонов и транспорт миоинозита, его внутриклеточное связывание. Указанные явления способствуют уменьшению нервной проводимости, аксонального транспорта, водного клеточного баланса и вызывают структурные изменения нервных тканей [9, 23].

Исходя из выше перечисленного, становится очевидным, что лечение пациентов с СД должно иметь комплексную направленность с акцентом на коррекцию метаболических процессов. Восстановление энергетического баланса в пораженных клетках при СД на органном уровне можно достичь применением средств, участвующих в цикле Кребса: α -липоевая кислота и витамины группы В в высоких дозах (тиамин – B_1 , пиридоксин – B_6 , цианокобаламин – B_{12}). Альфа-липоевая кислота («витамин N», тиоктовая кислота), открытая ещё в 1948 г, является неотъемлемой частью клеток органов и систем организма, участвующая в высвобождении энергии из глюкозы аэробным путем. Альфа-липоевая кислота, входящая в состав Тиогаммы (Wörwag Pharma), участвует в утилизации углеводов, белков, липидов, окислении жирных кислот, влияет на основной обмен и потребление кислорода клетками ЦНС, снижает уровень глюкозы и содержание холестерина в крови, играет важную роль как антиоксидант [9].

Основным показанием для применения Тиогаммы является диабетическая полинейропатия. Обычная схема лечения Тиогаммой включает 10–14-дневное внутривенное введение препарата в дозе 600 мг/сутки, с последующим (до 50 дней) пероральным назначением таблеток Тиогаммы. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных исследований показал, что клинический эф-

Информация о препарате

**МИЛЬГАММА (раствор для инъекций),
МИЛЬГАММА КОМПЗИТУМ (драже)
(Wörwag Pharma GmbH. & Co. KG, Германия)**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

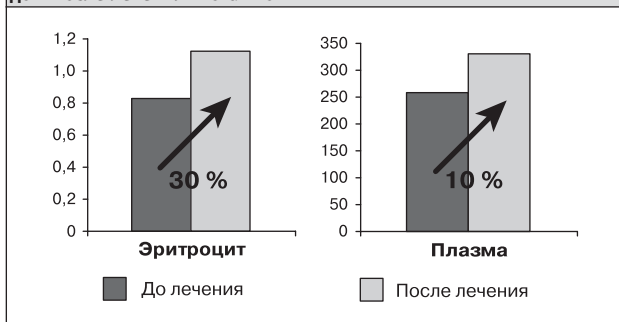
Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу периферической нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиаминпирофосфат) и АТФ (аденозинтрифосфат). Пиридоксин участвует в метаболизме протеина и, частично, в метаболизме углеводов и жиров. Цианокобаламин участвует в анаболических процессах через активацию фолиевой кислоты (нуклеиновый, углеводный, жировой обмен, гемопоэз) с восстановлением структуры миелиновой оболочки. Особенностью данных препаратов является синергизм компонентов, проявляющийся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного 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, люмбаго, 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.

Рис. 3. Динамика активности супероксиддисмутазы (ед/л) до и после лечения Тиогаммой



фekt отмечается уже к 10 дню лечения, а к концу курса лечения эта динамика становится более выраженной: интенсивность болей в ногах (по шкале McGill) и ощущения жжения, онемения, парестезии, судороги (по шкале NSS) снижались более чем в 4 раза; вибрационная чувствительность возрастала в 2 раза; количество пациентов, способных распознавать тепло и холод (тактильная чувствительность), увеличивается в 3–4 раза [9, 18]. У больных прошедших курс лечения отмечено увеличение на 10–20 % скорости прохождения волны возбуждения по двигательным и чувствительным нервам. Тиогамма оказывает благоприятный эффект на состояние антиоксидантной системы: супероксиддисмутаза (ключевой фермент антиоксидантной системы) в плазме крови увеличивается на 10 %, в эритроцитах – на 30 % (рис. 3)

«Золотым» стандартом в лечении диабетических полинейро- и ангиопатий являются препараты Мильгамма и Мильгамма композитум (Wörwag Pharma). Комбинированный препарат Мильгамма содержит нейро- и ангиотропные витамины группы В в высоких дозах: 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина. Наличие в составе 20 мг лидокаина и малый объём ампулы (2 мл) делают инъекции практически безболезненными, тем самым, повышая приверженность пациентов к лечению. Драже Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамина (уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью) и 100 мг пиридоксина. Фармакологические эффекты Мильгаммы и Мильгаммы композитум обусловлены «нейротропностью» входящих в их состав компонентов [2, 3, 9].

Тиамин в качестве кофермента дегидрогеназных комплексов, контролирует образование внутриклеточной энергии из глюкозы. Одновременно тиамин оказывает антиоксидантное действие через обмен глутатиона и блокирует гликозилирование белков, что суммарно блокирует патологические процессы в нервных клетках.

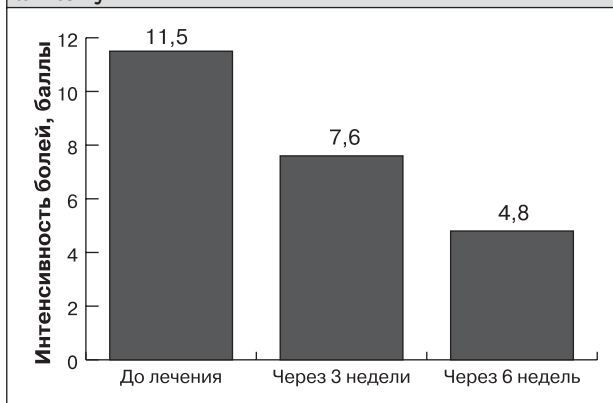
Пиридоксин является ко-фактором более, чем 100 ферментов, регулирует метаболизм аминокислот, блокирует накопление аммиака (продукт обмена белков), увеличивает внутриклеточные запасы магния («цитопротектор»).

Цианокобаламин участвует в анаболических процессах через активацию фолиевой кислоты (нуклеиновый, углеводный, жировой обмен, гемопоэз) с восстановлением структуры миелиновой оболочки.

Наибольшее количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвящённых лечению ангио- и нейропатий, относятся к применению стандартной дозы Мильгаммы композитум у больных с диабетической полинейропатией (по 3 драже в сутки – 300 мг бенфотиамина + 300 мг пиридоксина).

По данным различных авторов, уже через 3 недели приёма Мильгаммы композитум отмечено уменьшение на 30–50 % интенсивности болей в нижних конечностях (по шкале McGill), при этом

Рис. 4. Динамика выраженности болевого синдрома у больных с диабетической полинейропатией на фоне приёма Мильгаммы композитум



в большинстве случаев с отказом от ранее принимаемых анальгетических средств [3, 9, 22]. Полное исчезновение болей имело место в 30–60 % наблюдений через 6 недель лечения (рис. 4).

У больных СД, на фоне перорального применения Мильгаммы композитум происходит редукция субъективных ощущений, характерных для полинейропатии: частота онемения и покалывания в нижних конечностях уменьшается с 50 % до 7 % для каждого симптома. Аналогичная динамика среди больных СД отмечена в отношении обмороков: после 6-недельного приёма Мильгаммы частота обмороков уменьшалась в 5 раз (до лечения – 71 %, после лечения – 14 %), что указывает на положительные сдвиги в функции вегетативной нервной системы [9].

По данным М.И. Балаболкина, эффективность Мильгаммы композитум в комплексном лечении СД в 62 % – хорошая, в 36 % – удовлетворительная и только в 2 % наблюдений – без эффекта; с тенденцией к снижению уровня гликемии [3].

Помимо непосредственного участия в углеводном и энергетическом обмене, Мильгамма композитум оказывает выраженное воздействие на оксидативный стресс, документированное снижением продуктов перекисного окисления липидов и увеличением антиоксидантной активности.

При курсовом лечении периферической полинейропатии на фоне Мильгаммы композитум исчезли усталость, парестезии, боли и судороги в нижних конечностях, оживлялись сухожильные рефлексы, снизились пороги вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Врачи по праву называют Мильгамму композитум «золотым» стандартом лечения нейропатий [2, 12].

В серии работ, посвящённых стоматологии, показано противовоспалительное действие инъекций Мильгаммы при пародонтозе с улучшением капиллярного кровотока. Причём в условиях СД (неблагоприятный метаболический фон) лечебный эффект Мильгаммы находился в прямопропорциональной зависимости от концентрации тиамин в десневой жидкости, т. е. от дозы вводимого препарата.

В настоящее время получены предварительные, но весьма обнадеживающие результаты о благоприятном влиянии Мильгаммы и Мильгаммы композитум на состояние нейросенсорной тугоухости.

Все авторы единодушны в том, что препарат переносится хорошо, в редких случаях отмечалось появление кожного зуда или крапивницы, не требующих полной отмены препарата.

Суммируя выше изложенное, можно констатировать, что показаниями для применения Мильгаммы, Мильгаммы композитум являются:

- диабетические полиангио- и нейропатии;

- метаболические нарушения углеводного обмена (возможно при МС);
- вертеброгенные радикулопатии любого генеза;
- невриты и невралгии (тригеминит, опоясывающий лишай);
- ночные судороги мышц (особенно у пациентов > 60 лет).

Таким образом, при прогрессировании СД происходят метаболические нарушения углеводного обмена с гликозилированием белков, поражением сосудов и нервов. Включение препаратов с первичным метаболическим действием – Мильгамма, Мильгамма композитум является неотъемлемой частью в комплексном лечении СД и метаболического синдрома.

Литература

1. Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска // Ортомолекулярная медицина. 2003.
2. Акарачкова Е.С. Мильгамма композитум в терапии нейропатической боли // Фарматека. 2009; 15: 189: 79–82.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета. Качество жизни. Медицина 2003; 10–15.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома // Профилактика и лечение. 2002; 39–47.
5. Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р. и др. Эффективность коррекции статуса витаминного и минерального питания у больных сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2007; 3: 138: 20–27.
6. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гипертонии и возможности её коррекции. Качество жизни. Медицина. 2003: 16–22.
7. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М.: 2000; 151–152.
8. Занозина О.В. Актонегин и инстенон в эндокринологии. Нижний Новгород, 2003; 23.
9. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. Медпрактика-М, 2005; 3–36.
10. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Русский медицинский журнал. 2002; 10: 11: 486–491.
11. Смирнова О.М. Новые возможности эффективного и безопасного лечения сахарного диабета 2 типа. Диабетон МВ: от физиологического механизма действия к сердечно-сосудистой защите // Русский медицинский журнал. 2003; 11: 6: 346–349.
12. Торнелли П.Дж., Бабаи-Джаиди Р., Аль Али Х. и др. Широкая распространённость низкой плазменной концентрации тиамина при сахарном диабете, связанной с маркерами сосудистой дисфункции // Диабетология. 2007; 50: 3164–2170.
13. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертония // Сердце. 2003; 2: 3: 9: 103–104.
14. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А. Диабетическая нефропатия: диагностика, лечение, профилактика. Качество жизни. Медицина. 2003: 23–28.
15. Burns K.D. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney // Am J Kidney Dis. 2000; 36: 3: 446–467.
16. Felber J.P. et al. Insulin and blood pressure in the obesity // Diabetologia. 1995; 1220–1228.
17. Gotto A.Jr. // Am J Cardiol 1998; 88: 1Q – 2Q.
18. Landsberg L., Young J.B. Insulin – mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous activity // Int J Obes. 1985; 9: 63–68.
19. Pan W.H., Cedres L.B., Lui K. et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycaemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women // Am J Epidemiol. 1986; 123: 504–516.
20. Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients // B. M. J. 1989; 298: 1152–1157.
21. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1001–1009.
22. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. For the Multirisk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 – yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. 1993; 16: 434–444.
23. Weidmann P., Ferrari P. Diabet Care 1991; 14: 220–232.
24. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells // J Endocrinol. 2002; 172: 2: 333–334.