

Применение бенфотиамина в лечении диабетической невропатии

О.С. Левин

Кафедра неврологии
Российской медицинской академии
последипломного образования, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, мильгамма.

Поражение периферической нервной системы (диабетическая невропатия) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД) [1–4]. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25 %, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50 %, а при применении электрофизиологических методов исследования и исследований вегетативных функций – до 90 % [4]. В некоторых случаях невропатия предшествует появлению признаков СД, и на момент диагностики СД невропатию можно выявить примерно у 10 % больных. Со временем частота диабетической невропатии неуклонно возрастает, и спустя 10–20 лет она выявляется примерно у половины больных.

Частота невропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности его контроля [5–7]. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10 %, тогда как при плохом контроле гликемии – увеличивается до 40–50 % [6–8]. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжёлые формы невропатии иногда наблюдаются у лиц с относительно лёгким СД [4, 5].

Патогенез диабетической невропатии

Ключевую роль в развитии диабетической невропатии играет гипергликемия [1, 3, 8]. Как правило, выраженность невропатии нарастает с увеличением степени и длительности гипергликемии [1, 5, 9]. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счёт различных механизмов. Возникающая в результате гипергликемии активация полиолового пути через ряд промежуточных этапов приводит к избыточному образованию активных форм кислорода – свободных радикалов, превышающему возможности естественных антиоксидантных систем (окислительный стресс) [1, 8, 10, 11].

Кроме того, происходит интенсификация неферментативного гликирования белков, что сопровождается быстрым накоплением в клетках токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание КПГ в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных с сахарным диабетом 2 типа существенно выше, чем в норме

и, более того, коррелирует с плотностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, КПГ, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и снижению продукции NO, сопровождающемуся снижением реактивности сосудов и развитием ишемии [12]. Помимо чисто метаболических и сосудистых нарушений, в развитии невропатии важную роль играют также наследственные и дизиммунные механизмы [11].

Классификация диабетической невропатии

Диабетические невропатии могут быть разделены на:

- фокальные (моновневропатии, радикулопатии, плексопатии);
- множественные, или мультифокальные (множественные невропатии);
- диффузные (полиневропатии).

С увеличением длительности заболевания нередко наблюдается комбинация различных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить «чистые формы», особенно при длительно текущем заболевании, далеко не всегда представляется возможным. По течению диабетические невропатии можно разделить на острые и хронические (табл. 1). Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в т. ч. и на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2 типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Вторые наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они примерно с одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с 1 и 2 его типами, у мужчин и женщин. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии. По распределению симптомов невропатии могут быть разделены на симметричные и асимметричные.

Клинические формы диабетической невропатии

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия – самая частая форма диабетической невропатии, преимущественно поражающая аксоны нервных волокон. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения всё более коротких волокон, распространяется в проксимальном направлении. Практически облигатно страдает болевая и температурная чувствительность, отражая преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. В связи с этим часто отмечается и развитие вегетативной невропатии. В меньшей степени страдают крупные миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность, и иннервацию мышц. В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в

Таблица 1. Классификация диабетических невропатий

Течение	Симметричные	Асимметричные
Острые	• Транзиторная гипергликемическая полиневропатия • Острая сенсорная полиневропатия	• Краниальные невропатии • Изолированная периферическая невропатия • Радикулоплексопатия
Хронические	• Дистальная сенсомоторная полиневропатия • Вегетативная полиневропатия	• Пояснично-крестцовая радикулоплексопатия • Множественная моновневропатия • Туннельные невропатии

виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях.

При неврологическом осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носков» и «перчаток»), снижение вибрационной чувствительности, ослабление или отсутствие ахилловых, на более поздней стадии – коленных рефлексов. Возможны похудание и слабость мелких мышц стоп и кистей. Двигательные и чувствительные нарушения на руках всегда выражены слабее, чем на ногах. В тяжёлых случаях нарушения чувствительности захватывают передние отделы грудной клетки и живота. При преимущественном поражении тонких волокон сухожильные рефлексы могут длительное время оставаться сохранными, несмотря на нарушение поверхностной чувствительности. При выраженном вовлечении толстых волокон может развиваться сенситивная атаксия, предопределяющая склонность к нарушению равновесия и частым падениям. Из-за снижения чувствительности больные часто не замечают микротравм ног (от тесной обуви, камней и т. д.), что со временем может приводить к развитию на стопах трофических язв. В патогенезе язв имеют значение несколько факторов: поражение мелких сосудов, нарушение чувствительности, вегетативная дисфункция, вторичная инфекция. У 15 % больных развивается нейроартропатия Шарко, проявляющаяся прогрессирующей деформацией голеностопного сустава или суставов стопы. Невропатические язвы и нейроартропатия приводят к выраженной деформации суставов, вторичному инфицированию с развитием остеомиелита или гангрены (диабетическая стопа). Хотя у большинства больных со временем отмечается тенденция к прогрессированию, нередко отмечаются длительная стабилизация и даже спонтанный регресс симптомов.

Диабетическая вегетативная полиневропатия выявляется в среднем более чем у половины больных с диабетической невропатией (примерно у каждого четвёртого пациента с СД 1 типа и каждого третьего пациента с СД 2 типа) [19]. Тяжёлая вегетативная невропатия отмечается примерно у 5 % пациентов с СД. При диабете 1 типа вегетативная невропатия возникает в среднем через 2 года после начала заболевания, в то время как при первичной диагностике диабета 2 типа её признаки часто уже присутствуют, что может объясняться длительной доклинической фазой данного типа диабета [20]. Вегетативная невропатия – один из важнейших факторов, предопределяющих неблагоприятный прогноз СД. Смертность у больных с диабетической вегетативной невропатией превышает смертность больных без вегетативной невропатии

почти в 5 раз. Вегетативная невропатия предрасполагает также к развитию инсульта и внезапной смерти. Основными симптомами вегетативной невропатии служат проявления дисфункции сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия, снижение вариабельности сердечного ритма (тахикардия покоя), низкая переносимость нагрузок, синдром постуральной тахикардии, безболевая ишемия миокарда, вегетативная кардиопатия), дисфункции желудочно-кишечного тракта (гастропарез, запоры, диарея), дисфункции мочеполового тракта (учащённое мочеиспускание, диссинергия мочевого пузыря и сфинктера, нарушение опорожнения мочевого пузыря, нарушение эрекции и ретроградная эякуляция и т. д.), нарушения потоотделения с развитием сухости кожи, вазомоторные нарушения в дистальных отделах конечностей, нарушение иннервации зрачка, нарушение вегетативной реакции на гипогликемию и др. Проявления вегетативной невропатии обычно развиваются на фоне дистальной сенсомоторной полиневропатии, но могут быть диспропорционально выражены в сравнении с сенсорными и моторными нарушениями.

Гипогликемическая полиневропатия. Причиной сенсомоторной и вегетативной полиневропатии при сахарном диабете могут быть также повторные эпизоды тяжёлой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии.

Диабетическая радикулопатия (диабетическая амиотрофия или проксимальная диабетическая невропатия) – более редкая форма диабетической невропатии, которая характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинномозговых нервов и сплетений, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне. Этот вариант диабетической невропатии чаще всего наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста, страдающих СД 2 типа и имеющих относительно лёгкие нарушения углеводного обмена. Вслед за появлением болевого синдрома в течение нескольких дней или недель развивается слабость и атрофия передних мышц бедра и мускулатуры тазового пояса. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Даже в тяжёлых случаях, когда больные на тот или иной срок утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда сохраняется 6–9 месяцев. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у части больных сохраняется стойкий резидуальный дефект. Развитие данной невропатии связывают, по крайней мере у значительной части больных, с аутоиммунным васкулитом.

Диабетическая радикулопатия чаще всего вовлекает грудные, поясничные и крестцовые, реже

Информация о препарате

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. 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 со-

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

ставе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретроульбарный 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.

шейные корешки. Как правило, она проявляется болью и нарушением чувствительности в зоне иннервации одного-двух смежных корешков. Поражение двигательных волокон чаще остаётся субклиническим; однако при вовлечении нескольких смежных корешков, иннервирующих мышцы стенки живота, возможно формирование абдоминальной грыжи. Боль обычно проходит в течение нескольких дней, тогда как нарушения чувствительности регрессируют в течение 4–6 недель. Радикулопатия нередко рецидивирует, меняя локализацию. Иногда корешки одновременно поражаются на нескольких уровнях (полирадикулопатия).

Мононевропатии чаще всего представлены компрессионными (туннельными) и некомпрессионными невропатиями, которые нередко возникают на фоне полиневропатии и бывают двусторонними. Туннельные синдромы отмечаются примерно у 30 % пациентов с СД. Особенно часто выявляется компрессия срединного нерва в области запястного канала и локтевого нерва в области локтя. Выраженные нарушения чувствительности или амиотрофии в области кисти у больных с минимальным вовлечением ног обычно обусловлены именно синдромом запястного канала. На ногах чаще поражаются большеберцовый, бедренный нервы, латеральный кожный нерв бедра, малоберцовый нерв. Поражение нервов сопровождается интенсивной болью.

Краниальная невропатия особенно часто вовлекает глазодвигательный (III) нерв, реже отводящий (VI), очень редко – блоковый (IV) нервы (острая диабетическая офтальмоплегия). Обычно поражаются лица старше 50 лет. Поражение нервов обычно имеет ишемическую природу. Заболевания начинается остро с односторонней интенсивной, иногда плохо переносимой боли в периорбитальной области, которая опережает слабость на несколько дней. При осмотре выявляется ограничение подвижности глазного яблока при сохранённых зрачковых реакциях: это объясняется тем, что при ишемии страдают центральные волокна нерва, тогда как парасимпатические волокна, расположенные по периферии, остаются сохранными (при компрессии нерва, например, аневризме задней соединительной артерии, первым симптомом обычно бывает расширение зрачка). Прогноз благоприятный, полное восстановление в течение 3–6 месяцев является правилом, но иногда оно несколько затягивается.

Множественная мононевропатия проявляется острым ишемическим поражением отдельных периферических нервов, одновременным или последовательным.

Диагностика диабетической невропатии

Раннее выявление диабетической невропатии имеет важное клиническое значение, так как свидетельствует о неудовлетворительном контроле гипергликемии и позволяет своевременно произвести необходимые коррекции в лечении [1, 3, 13]. О наличии невропатии у пациентов с сахарным диабетом могут свидетельствовать: онемение, парестезии и спонтанные боли в стопах, двустороннее ослабление или выпадение ахиллова рефлекса, снижение болевой, температурной, тактильной, вибрационной чувствительности стоп, слабость и гипотрофия мышц стоп, признаки вегетативной недостаточности, наличие трофической язвы на стопе [11, 15, 16].

Важным в диагностике невропатии являются результаты исследования чувствительности с помощью монофиламента и градуированного камертона (128 Гц) – они не только помогают в ранней диагностике невропатии, но и позволяют выявить пациентов, которым угрожает изъязвление стопы

[23, 24]. Все больные с СД должны подвергаться ежегодному скринингу для выявления признаков невропатии с использованием монофиламента и камертона. Для диагностики вегетативной недостаточности проводятся кардиоваскулярные тесты [25]. Наиболее чувствительным и простым тестом является исследование дыхательной аритмии: в процессе регистрации ЭКГ больной глубоко вдыхает 6 раз за 1 минуту (продолжительность вдоха и выдоха должна составлять 5 секунд). В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) частотой сердечных сокращений должна быть не менее 10 с. С целью скрининга данный тест рекомендуется проводить у больных с СД с интервалом в 1–2 года. Электронейромиография в типичных случаях диабетической невропатии показана редко. К ней обычно прибегают при сомнениях в диагнозе, прежде всего для диагностики хронической демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ХВДП), частота которой среди больных СД несколько повышена. При диабетической невропатии преобладают признаки аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа, признаки денервации и реиннервации при игольчатой ЭМГ), однако бывают выражены и признаки демиелинизации (лёгкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн), которая при диабетической невропатии может иметь как вторичный, так и первичный характер. Тем не менее, выраженные признаки демиелинизации должны побуждать к исключению ХВДП, в пользу которой могут также свидетельствовать проксимальные парезы и выраженное повышение уровня белка в ЦСЖ (свыше 1 г/л). У больных с СД важно исключать и другие возможные причины полиневропатии, связанные с побочным эффектом лекарственных средств, алкогольной интоксикацией, уремией, васкулитами, дефицитом витамина B₁₂, парапротеинемией и т. д. Следует помнить, что примерно у четверти или трети больных СД невропатия вызывается иными причинами.

Принципы терапии диабетической невропатии

Поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор развития диабетической невропатии, нормализация уровня сахара в крови – основное условие стабилизации и регресса проявлений диабетической невропатии, а также её профилактики. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при проведении лечения СД, является уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}, который должен быть менее 7 % [4, 5, 9]. Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением полиневропатии особенно чётко выявляется у пациентов с диабетом 1 типа, в то же время у пациентов с диабетом 2 типа ситуация менее определённая. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия диабета 2 типа замедляет прогрессирование полиневропатии. Возможно, что достижению положительного результата противодействует инерция ранее запущенного патологического процесса, связанная с механизмами «метаболической памяти» либо другие механизмы патогенеза, непосредственно не связанные с гипергликемией [3, 9, 13, 18].

Таким образом, оптимизация контроля над гипергликемией, хотя и, безусловно, необходима, не решает всех проблем. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической невропатии [26]. Важное значение играют такие общие меры, как нормализация массы тела, отказ от алкоголя и курения. Для лечения диабетической невропатии в различные годы бы-

ли предложены различные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты тиамин, альфа-липоевой кислоты и актовегин [1, 8, 10, 11, 13].

Механизм лечебного действия альфа-липоевой кислоты связывают, прежде всего, с её антиоксидантным действием. Противодействуя окислительному стрессу, альфа-липоевая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и усиливает кровоток в эндоневрии, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульсов по нерву [27, 28]. Эффективность альфа-липоевой кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях, показавших способность препарата уменьшать как субъективные, так и объективные проявления диабетической полиневропатии [29, 30]. Альфа-липоевая кислота вводится в/в капельно по 600 мг (на курс 15–20 инфузий), затем внутрь по 600 мг утром натощак в течение 8 нед. Во время инфузии препарат должен быть защищён от света. В настоящее время выпускаются несколько препаратов альфа-липоевой кислоты. Особенностью тиагаммы является удобная лекарственная форма – готовый раствор для инфузий во флаконах, к которым прилагается светозащитный фильтр.

Актовегин – депротеинизированный гемодериват, получаемый из крови телят путём ультрафильтрации и содержащий инозитол-фосфо-олигосахариды (ИФО), которые активируют транспорт глюкозы. В плацебо-контролируемых исследованиях показана способность препарата уменьшать у больных с диабетической полиневропатией выраженность как субъективных симптомов (прежде всего болевых ощущений), так и сенсорного дефицита. Исходя из представлений о патогенезе невропатии и экспериментальных данных можно полагать, что развитие невропатии могут сдерживать ингибиторы альдореуктазы, протеинкиназы, ангиотензин-превращающего фермента, статины, нейротрофические средства, однако в клинических испытаниях подтвердить их эффективность пока не удалось. Особенностью лечения диабетической радикулоплексопатии, в основе которой может лежать аутоиммунный васкулит, является применение методов иммунотерапии (в/в введение иммуноглобулина или кортикостероидов) [4, 17].

Для симптоматической терапии болевого синдрома могут применяться:

- трициклические антидепрессанты (амитриптилин, 25–100 мг на ночь), а при их плохой переносимости – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, 60 мг/сут);
- антиконвульсанты (габапентин, 900–3 600 мг/сут, прегабалин, 300–600 мг/сут, карбамазепин, 400–800 мг/сут);
- местные анестетики (пластины с лидокаином на болезненную зону, 1–3 пластины на 12 ч в сутки);
- трамадол, 50–400 мг/сут [8, 10, 16, 19].

Не менее важное значение имеют меры по коррекции вегетативной недостаточности и уходу за стопами. Так, для коррекции ортостатической гипотензии рекомендуется увеличение потребления соли и воды, эластичное бинтование нижних конечностей, приподнимание изголовья постели, назначение пиридоستيрина, а при его неэффективности – малых доз флудрокортизона и/или мидодрина, а также октреотид или эритропоэтин. Для коррекции кардиальной дисфункции применяют дозированные физические нагрузки, ингибиторы АПФ и некоторые бета-блокаторы (бисопролол).

Механизмы лечебного действия тиамин при диабетической полиневропатии

Препараты тиамин (витамина В₁) могут считаться одним из наиболее важных компонентов лечения диабетической невропатии (витамина В₁) [24, 26]. Механизм действия тиамин при диабетической невропатии связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. Тормозя неферментативное гликирование белков, тиамин и его активный метаболит – тиаминпирофосфат – могут блокировать развитие невропатии и способствовать регрессу уже развившегося поражения нервных волокон [31]. Тиаминпирофосфат выступает в роли кофермента в процессах окислительного фосфорилирования и способствует оптимальной утилизации глюкозы, что может объяснять нейропротективный эффект тиамин [8, 10, 12].

С другой стороны, активируя транскетолазу – один из ключевых ферментов метаболизма глюкозы в клетках эндотелия, препараты тиамин направляют избыток метаболитов гликолиза по пентозофосфатному циклу, снижают экспрессию альдореуктазы, а также уменьшают содержание глюкозы внутри клетки, предотвращая её метаболическое превращение в сорбитол, уменьшают образование КПП [12, 32]. Тем самым блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции – ещё одного важного фактора развития невропатии. Кроме того, снижается риск и других осложнений, связанных с поражением сосудистого русла: ретинопатии и нефропатии [12].

При сахарном диабете не наблюдается явных клинических проявлений недостаточности тиамин, тем не менее, в условиях интенсивного образования свободных радикалов может происходить окисление тиамин до биологически неактивных продуктов (окислительная инактивация тиамин). Восполнение относительного дефицита тиамин может улучшать энергетический метаболизм нервной ткани, способствовать восстановлению нормального аксонального транспорта в нервных волокнах. Кроме того, согласно экспериментальным данным, тиамин является модулятором нервно-мышечной передачи, обладая способностью связываться с Н-холинорецепторами [3, 13, 12, 26].

В эксперименте и клинике показано также, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ может уменьшать невропатическую боль – одно из наиболее тяжёлых проявлений диабетической невропатии, стимулируя естественную антиноцицептивную систему на уровне спинного мозга. Частично этот эффект может быть опосредован модуляцией метаболизма серотонина и ГАМК [12].

Особенности действия бенфотиамин

Препараты тиамин, как и других витаминов группы В, многими десятилетиями применялись при различных заболеваниях периферической нервной системы, в т. ч. и при разных формах диабетической невропатии. Накопленный клинический опыт и экспериментальные данные свидетельствуют в пользу его эффективности, тем не менее, далеко не всегда пероральное назначение традиционных препаратов тиамин приносит значимый терапевтический эффект. Их недостаточная эффективность объяснялась, среди прочего, тем, что тиамин является водорастворимым соединением, и его всасывание в кишечнике происходит за счёт активного транспорта, возможности которого ограничены [33].

Недостаточная эффективность применявшихся внутрь традиционных препаратов тиамин объяснялась, среди прочего тем, что тиамин является водорастворимым соединением, и его всасывание в кишечнике происходит за счёт активного транспорта, возможности которого ограничены. Поэтому при увеличении дозы препарата сверх определённой величины отмечается насыщение, и в дальнейшем концентрация препарата в крови увеличивается в незначительной степени – за счёт малоэффективной диффузии. Всего за сутки может всосаться около 5–10 мг тиамин. Таким образом, всасывается примерно 10 % принятой внутрь дозы – и увеличение дозы не приводит к существенному увеличению количества всосавшегося препарата. Невсосавшийся тиамин быстро разрушается в кишечнике под действием тиаминазы. Более того, являясь водорастворимым соединением, тиамин плохо проникает сквозь мембрану нейронов, и поэтому в нейронах создаётся очень низкая внутриклеточная концентрация препарата. При парентеральном введении тиамин в дозе 5 мг почки выводят 25 % вводимой дозы, однако при увеличении дозы вводимого тиамин степень выведения препарата почками быстро увеличивается [12, 33].

Введение в практику аллитиаминов, прежде всего бенфотиамин, открыло новые перспективы в лечении диабетической невропатии [32, 34]. Степень всасывания бенфотиамин в кишечнике существенно выше, причём количество всосавшегося препарата пропорционально принятой внутрь дозе (отсутствует эффект насыщения). Максимальная концентрация тиамин в плазме повышается как минимум в 5 раз, причём относительно высокая концентрация тиамин в крови поддерживается более длительное время. В результате биодоступность бенфотиамин оказывается в 4–5 раз выше, чем у традиционных препаратов тиамин. Более того, бенфотиамин значительно лучше проникает через гематоневральный барьер и, создавая более высокую концентрацию внутри клетки, быстрее преобразуется в тиаминпирогенфосфат, являющийся общим активным метаболитом различных производных тиамин [12, 34, 35]. На фоне приёма бенфотиамин концентрация тиаминпирогенфосфата возрастает на 430 % больше, чем при введении водорастворимого тиамин.

Н. Stracke и соавт. на экспериментальной модели сахарного диабета у крыс удалось показать, что бенфотиамин способен предупреждать нарушение функции периферических нервов или приводить к её нормализации, если повреждение успело развиваться, а также блокировать образование КПП, тогда как тиамин лишь способствовал стабилизации состояния и в гораздо меньшей степени влиял на формирование КПП [38].

По-видимому, это объясняется тем, что бенфотиамин способен более эффективно повышать активность транскетолазы и тем самым блокировать основные метаболические пути гипергликемического повреждения клеток. Активность транскетолазы под влиянием бенфотиамин повышается более чем в 5 раз, что даёт возможность корректировать эндотелиальную дисфункцию и предотвращает поражение эндотелия в сосудах нервов, сетчатки и почек. По-видимому, именно активация транскетолазы является основным механизмом лечебного действия бенфотиамин [12, 32, 33].

В эксперименте показано, что бенфотиамин может уменьшать как воспалительную, так и невропатическую боль, оказывая антиноцицептивное и антиаллодиническое действие [39]. Эффективность препаратов бенфотиамин показана более чем в 15 открытых и 5 рандомизированных плаце-

бо-контролируемых исследованиях. По данным 9-недельного рандомизированного контролируемого исследования BEDIP, бенфотиамин (в дозе 400 мг/сут в течение первых 3 недель, далее 150 мг/сут в течение 6 недель) достоверно ослаблял болевой синдром в сравнении с плацебо. В исследование были включены 1 154 пациентов. Если в начале исследования 97 % пациентов предъявляли жалобы на жжение, онемение, парестезии в стопах и голених, то к концу исследования подобные жалобы предъявляли лишь 33 % пациентов [40]. По данным В.В. Городецкого, при назначении бенфотиамин в дозе 300 мг/сут интенсивность спонтанной боли в ногах при диабетической полиневропатии уменьшалась на 30–50 % [8, 10].

В связи с этим, применение бенфотиамин рассматривается многими авторами как важный элемент патогенетической терапии диабетической невропатии, который может способствовать регрессу болевого синдрома, нарушений чувствительности, вегетативных проявлений невропатий [10, 11, 12, 26, 31].

Применение комбинированных препаратов витаминов В при диабетической полиневропатии

Ещё одним важным условием эффективности тиамин является назначение его в комбинации с другими витаминами группы В. Витамины В действуют в организме в ансамбле, поэтому с практической точки зрения целесообразно применение комбинированных препаратов витаминов группы В, что значительно упрощает процедуру лечения больных. Одним из наиболее широко используемых комбинированных препаратов, содержащих тиамин в комплексе с другими витаминами группы В, является мильгамма [12, 35]. Мильгамма выпускается в 2 основных лекарственных формах: драже, содержащих 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин (мильгамма композитум), и ампулах, содержащих 100 мг тиамин и пиридоксин, а также 1000 мкг витамина В₁₂. Особенностью ампул мильгаммы является присутствие 20 мг лидокаина и небольшой объём раствора, что делает инъекции менее болезненными для пациента.

Клинические исследования показывают, что применение мильгаммы приводит к ослаблению боли через 2–3 недели после начала лечения, что сопровождается увеличением скорости проведения по нервным волокнам. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведённого Н. Stracke и соавт., парентеральное применение мильгаммы у больных диабетической невропатией приводит к увеличению скорости проведения по малоберцовому нерву и улучшению вибрационной чувствительности, которые стойко сохраняются в течение как минимум 9 месяцев [35]. По данным G. Winkler и соавт. [39] применение более высоких доз мильгаммы (суточная доза бенфотиамин более 300 мг/сут) более эффективно уменьшает болевой синдром, улучшает состояние вибрационной чувствительности и увеличивает скорость проведения по моторным волокнам, чем применение более низких её доз. По данным А.Л. Верткина и В.В. Городецкого, у пациентов с диабетической полиневропатией на фоне 6-недельного приёма препарата мильгамма композитум (1 драже 3 раза в день) отмечено увеличение амплитуды М-ответа и скорости распространения возбуждения по моторным волокнам малоберцового нерва, амплитуды потенциала действия и скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам икроножного нерва, а также улучшение показателей вегетативных кардиоваскулярных тестов (в другой группе пациентов, которым в/м вво-

дили стандартные препараты В₁ и В₆, достоверных изменений не отмечено) [32, 35].

Практические рекомендации

При различных формах диабетической невропатии рекомендуют повторные курсы препарата мильгамм композитум по 1 драже 3 раза в день продолжительностью 4 недели с интервалами в 3 месяца. Лечение выраженных форм диабетической невропатии целесообразно начинать с парентерального введения комплекса витаминов В, содержащегося в препарате мильгамма. Это обеспечивает более быстрое и гарантированное наступление лечебного эффекта. Мильгамму обычно назначают в/м по 2 мл (1 ампула) в течение 10 дней. После чего следует перейти на приём мильгаммы композитума (1 драже 3 раза в день) внутрь сроком на 4 недели. При выраженных формах диабетической полиневропатии необходим непрерывный длительный (на протяжении многих месяцев) приём тиамина, но при этом следует учитывать, что при длительном применении высоких доз пиридоксина возникает риск развития токсической полиневропатии. Поэтому для длительной поддерживающей терапии более подходит препарат бенфогамма, содержащий 150 мг бенфотиамина (1–2 драже в день).

Применение указанных препаратов в комплексе с другими нейрометаболическими средствами, прежде всего препаратами альфа-липоевой кислоты и актовегином, на фоне оптимального контроля гликемии у значительного числа пациентов с диабетической невропатией позволяет добиться стойкого улучшения. Кроме того, экспериментальные данные дают основания предположить, что их применение может предупреждать развитие невропатии и других осложнений сахарного диабета [3, 12, 38].

Литература

1. Dyck P.J., Thomas P.K. (eds). Diabetic neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
2. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 1024.
3. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // Med Clin North Am. 2004; 88: 947–999.
4. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2005; 28: 4: 956–962.
5. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // Diabetologia. 1996; 39: 1377–1384.
6. Dyck P. J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // Neurology. 1992; 42: 1164–1170.
7. Dyck P. J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy study // Neurology. 1993; 43: 817–824.
8. Строков И. А., Баринов А. Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2001; 6: 47–54.
9. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann.Intern.Med. 1995; 122: 561–568.
10. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофических и воспалительных заболеваний нервной системы метаболитическими препаратами. М.: 2004; 36.
11. Левин О.С. Полиневропатия. М.: МИА, 2006; 496.
12. Гурьева И.В. Новые возможности применения бенфотиамина для предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета // Русский медицинский журнал. 2005; 15: 999–1002.
13. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A. (eds). Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2003.

14. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // Neurology. 2003; 60: 1081–11.
15. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy // Diabetes. 1997; 46: Suppl 2: S.54–57.
16. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., et al. Diabetic somatic neuropathies // Diabetes Care. 2004; 27: 6: 1458–1486.
17. Dyck P.J.B. Diabetic Radiculoplexus Neuropathies // In: Noseworthy J.H. (ed). Neurological therapeutics: principles and practice. Martin Dunitz, 2003; 2007–2010.
18. Simmons Z., Feldman E.L. Update on diabetic neuropathy // Curr Opin Neurol. 2002; 15: 595–603.
19. Boulton A., Kisner R.S., Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 48–55.
20. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и соавт. Диабетическая автономная невропатия: диагностика и метаболитическая невропатия // Клиническая фармакология и терапия. 2004; 4: 4–8.
21. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. 2003; 26: 53–81.
22. Low P.A., Benrud-Larsen L.M., Sletten D.M., et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study // Diabetes Care. 2004; 27: 2942–2947.
23. Kaestenbauer T., Kreuzahjer H., Sauseng S. et al. Diagnosis of diabetic sensory neuropathy by vibration perception threshold. Comparison of the Rydel-Seiffer tuning fork and the neurothesiometer // Diabetes. 2001; 49: 186.
24. Kempler P., Keresztes K., Marton A. et al. Impairment of autonomic and sensory nerve function in type-II diabetic patients // Diabetologia. 1995; 38: S.1: 240–246.
25. Ewing D.J., Marty C.N., Young R.J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // Diabetes Care. 1985; 8: 491–498.
26. Stracke H. Diagnostik und therapie der diabetischen polyneuropathie // Med.Welt. 1995; 46: 61–63.
27. Haak E., Usadel K.H., Kusterer K. et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy // Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes. 2000; 108: 168–174.
28. Jacob S., Henriksen E.J., Tischler H.J. et al. Improvement of insulin-simulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctoc acid // Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes. 1996; 104: 284–288.
29. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // Diabetes Care. 2003; 26: 770–776.
30. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. The ALADIN III Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid // Diabetes Care. 1999; 22: 1296–1301.
31. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N. et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine // Diabetes. 2003; 52: 2110–2120.
32. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиамин-содержащих препаратов в лечении диабетических полинейропатий // Фарматека. 2005; 10: 1–5.
33. Bitsch R., Wolf M., Moller J. et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivate // Ann.Nutr.Metab. 1991; 35: 292–296.
34. Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // Eur.J.Clin.Pharmacol. 1997.
35. Stracke H., Linemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes. 1996; 104: 311–316.
36. Beltramo E., Berrone E., Buttiqlieri S. et al. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose // Diabetes Metab. Res. Rev. 2004; 20: 330–336.
37. 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.
38. Stracke H., Hammes H.P., Werkmann D. et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2001; 109: 330–336.
39. Winkler G., Pal B., Nagybegany E. et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy // Arzneimittelforschung. 1999; 49: 220–224.
40. Haupt E., Ledermann H., Kopske W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy-3-week randomized controlled pilot study (BEDIP study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 43: 304.