

Значение нейротропной терапии в предотвращении развития трофических язв при диабетической полинейропатии

А.Н.Бегма, И.В.Бегма
ФГУ Федеральное бюро
медико-социальной экспертизы, Москва

Синдром диабетической стопы – позднее осложнение сахарного диабета (СД). Ликвидация гипергликемии при СД после длительного периода ее существования не предотвращает развитие диабетической полинейропатии (ДПН), так называемый феномен «гипергликемической памяти». Широкий спектр воздействия на метаболические процессы позволяет нейротропным витаминам группы В воздействовать на клеточном уровне комплексно, регулируя и уравновешивая процессы энергетического обмена, клеточного дыхания, уменьшая проявления ДПН, ускоряя течение раневого процесса и заживление ран у больных с СД за счет блокирования избыточного образования конечных продуктов гликирования. Рассмотрены вопросы метаболической терапии ДПН с использованием Мильгаммы и Мильгаммы композитум. Терапию ДПН нужно начинать, не дожидаясь компенсации углеводного обмена, а сразу же при установлении диагноза диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы, гипергликемическая память, язвенные дефекты.

Role of neurotropic therapy in prevention of trophic ulcers at diabetic polyneuropathy

A.N.Begma, I.V.Begma
Federal bureau of medico-social expertise,
Moscow

Diabetic foot syndrome is a late complication of diabetes mellitus. Elimination of hyperglycemia after long period its presence does not prevent development of diabetic polyneuropathy due to «hyperglycemic memory» phenomenon. Wide possibilities to influence on cellular metabolism allows to neurotropic group B vitamins provide complex effect due to regulation of energetic processes and cellular breathing. As a result signs of diabetic polyneuropathy may be diminished, wound processes and reparation may be acce-

lerated due to blocking of excessive formation of advanced glycation end-products. Principles of metabolic therapy of diabetic polyneuropathy with Milgamma and Milgamma compositum are considered. Therapy of diabetic polyneuropathy should be started immediately after its diagnosis not awaiting compensation of glucose metabolism.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetic foot syndrome, ulcerative defects.

Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости СД, поэтому будет возрастать количество больных со стажем диабета 5 и более лет, которые имеют высокий риск развития синдрома диабетической стопы (СДС). Изменения, лежащие в основе синдрома диабетической стопы, развиваются по двум вариантам: атеросклеротическое поражение периферических артерий и поражение периферических нервов. Диабетическая полинейропатия – не только наиболее часто встречающееся позднее осложнение сахарного диабета, снижающее качество жизни больного, но и серьезный фактор риска развития других поздних осложнений этого заболевания, и прежде всего – синдрома диабетической стопы (78% случаев) и деформации стопы (63%). В различных исследованиях показано, что при манифестации СД у 3,5–7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. Обследование больных СД позволяет выявить полинейропатию при проведении электронейромиографии у 100%, при использовании стандартных методик (монофиламент, тип-терм, камертон) – от 25 до 80%.

Нейропатия резко снижает качество жизни, ухудшает прогноз пациентов с диабетом: в 50–75% случаев она становится причиной нетравматической ампутации конечностей, приводит к ранней инвалидизации (рис. 1, 2).

Как показывает практика, пациенты с язвенным поражением стоп при СДС находятся на лечении в стационаре 6–8 нед. Средняя длительность дальнейшего амбулаторного долечивания этих пациентов составляет 4 мес, а для 10% – продолжается более года. Это происходит потому, что течение раневого процесса у больных СД имеет свои особенности: более низкая скорость эпителизации, склонность к генерализации инфекционного процесса, отрицательное влияние на репаративные процессы хронической почечной недостаточности.

Рис. 1. Возникновение диабетической нейропатии



Сведения об авторах:

Бегма Андрей Николаевич – к.м.н. хирург высшей категории ФГУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы
Бегма Инна Валерьевна – эндокринолог высшей категории, зав. отделением эндокринологии ФГУ ФБ МСЭ.

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



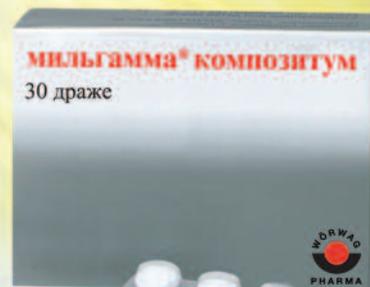
Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



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

Ключевым механизмом развития периферической полинейропатии является окислительный стресс. При хронической гипергликемии происходит избыточное образование гликированных белков в эндоневральных кровеносных сосудах, что ухудшает кровоснабжение нерва и способствует накоплению свободных радикалов. При СД происходит ослабление процессов антиоксидантной защиты, поэтому образующиеся свободные радикалы с большей интенсивностью повреждают эндотелий и нервные волокна. Большая длина периферических нервных волокон нижних конечностей (до двух метров) определяет высокую потребность в бесперебойной подаче нервных импульсов. Если же на их пути образуется пораженный участок, то импульс до стопы не доходит. Патологическая основа формирования различных клинических феноменов при нейропатиях тесно связана со степенью нарушения основных функций аксонов периферических нервов и реализацией этими аксонами как функций проведения возбуждения, так и нейротрофических функций, в том числе поддержания целостности иннервируемых ими мышечных клеток, восстановления структуры последних, обеспечения спрутинга (ветвления терминалей моторных аксонов и реиннервации ими денервированных мышечных волокон), т.е. создания компенсаторной реиннервации, восстанавливающей сократительную функцию мышцы.

Есть исследования, показывающие, что длительное поддержание нормального уровня гликемии у больных СД активизирует собственную антиоксидантную систему, уменьшает выраженность оксидативного стресса и улучшает функции соматических и автономных нервов. При этом значительно уменьшается риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН. Но в исследовании EURO-DIAB IDDM complications показано, что должная нормализация гликемии при СД после неопределенного периода гипергликемии не предупреждает развитие ДПН, это называют феноменом «гипергликемической памяти». Механизмы «гипергликемической памяти» реализуются в митохондриях, сопровождая процессы окислительного стресса. Активная форма глюкозы метилглиоксаль является важным гликирующим веществом в физиологических системах и обладает высокой тропностью к белкам митохондрий. В результате гликирования белков образуются конечные продукты гликирования (AGE-продукты), которые нарушают функционирование дыхательной цепи в митохондриях шванновских клеток нервных волокон. Избыточное обра-

зование AGE-продуктов – необратимый процесс. Конечные продукты гликирования связываются со специфическим рецептором RAGE, определяющим «гипергликемическую память» и приводящим к окислительному стрессу. Образование связей AGE-продуктов с RAGE-рецепторами приводит к нарушению окислительно-восстановительного баланса клеток и избыточному образованию активных форм кислорода (свободных радикалов), которые вызывают повреждение митохондрияльной ДНК и являются пусковым механизмом гибели нервных клеток. Таким образом, существование феномена гипергликемической памяти предполагает патогенетический подход к терапии ДПН, которое должно быть направлено на блокирование образования AGE-продуктов в нервной ткани. Терапию ДПН нужно начинать, не дожидаясь компенсации углеводного обмена, а сразу же при установлении диагноза диабетической полинейропатии.

По нашим данным, самый высокий риск развития язв (до 80%) у больных с выраженной нейропатией (значение НДС выше 14 баллов). Такой пациент не чувствует высокой или низкой температуры, не ощущает боли при повреждении кожных покровов. Прогноз заживления при нейропатических язвах относительно благоприятный и составляет 90%.

В последние годы особое место в лечении дистальной полинейропатии у больных СД занимает метаболитическая терапия, основанная на применении лекарственных препаратов естественного, эндогенного происхождения. Проведение нейрометаболической терапии оказывает максимальный терапевтический эффект при практическом отсутствии негативных побочных реакций, восстанавливает нарушенный в результате заболевания метаболизм, помогает преодолеть последствия патологических процессов, не внося при этом чужеродные для организма вещества.

Одним из основных компонентов лечения диабетической полинейропатии, действующего на весьма значимые патогенетические механизмы, является бенфотиамин – нейротропная субстанция с высокой биодоступностью. Бенфотиамин обладает хорошей растворимостью в кишечнике, практически 100% прохождением через гематоневральный барьер.

Считается, что бенфотиамин при диабетической нейропатии может тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии за счет активации фермента дегградации глюкозы транскеталазы. Конечные продукты гликирования

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 пирофосфат) 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.

Характеристика пациентов		
Показатель	1-я группа (контроль)	2-я группа (Мильгамма и Мильгамма композитум)
СД 1 тип	2	3
СД 2 тип (инсулинпотребный/ССП)	25	24
Муж/жен	11/16	9/18
Средний возраст	64,3	63,5
Стаж диабета	11,2	14,3
Гликемия натощак	9,6	10,1
Гликемия после еды	12,2	12,9
Средний показатель НДС до лечения	23,5	25,5
Средний показатель НДС после 52 дней лечения	20,0	17,5
Дельта уменьшения язвы, мм	27,8	39,1

(КПГ) образуются вследствие присоединения глюкозы к структурным белкам, в частности белкам миеллина, что приводит к изменению их конформации и может нарушать их функционирование. КПГ поглощаются макрофагами и могут способствовать демиелинизации. Таким образом, тормозя гликирование белков, бенфотиамин и его активный метаболит – тиаминпиридофосфат – могут блокировать развитие нейропатии у больных сахарным диабетом и способствовать регрессу уже развившегося поражения нервных волокон. Кроме того, активируя транскетотазу в клетках эндотелия, бенфотиамин улучшает микроциркуляцию. В эксперименте показано, что витамин В₁, самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ может уменьшать нейропатическую боль – одно из наиболее тяжелых проявлений диабетической нейропатии, стимулируя естественную антиноцицептивную систему на уровне спинного мозга через активацию гуанозинмонофосфатциклазы. Физиологически активная форма пиридоксина (витамина В₆) – пиридоксальфосфат – обладает коферментным и метаболическим эффектами. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксальфосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декарбоксилирования и трансминирования аминокислот в нервной и других тканях, обеспечивает нормализацию белкового обмена и участвует в синтезе сфингозина – структурного элемента мембран нервных волокон. На этапе «позднего гликозилирования» активный метаболит В₆ пиридоксамин способен эффективно ингибировать образование КПГ и препятствовать тем самым разрушению белков и липидов [14].

Первыми нейротропными комплексами в России были зарегистрированы: инъекции Мильгамма и драже Мильгамма композитум (Верваг Фарма, Германия). Инъекции Мильгамма предназначены для первого этапа терапии диабетической нейропатии. 2 мл раствора Мильгаммы содержат: тиамин гидрохлорид – 100 мг, пиридоксин гидрохлорид – 100 мг, цианокобаламина гидрохлорид – 1000 мкг, а также лидокаин – 20 мг. Небольшой объем ампул и присутствие анестетика позволяет сделать инъекции практически безболезненными и повысить приверженность пациента терапии.

В драже Мильгамма композитум содержатся нейротропные компоненты бенфотиамин 100 мг и пиридоксин 100 мг.

Результаты последних исследований достоверно подтверждают, что бенфотиамин, а также витамин В₆ в составе препарата Мильгамма композитум могут предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликирования белков (AGE-продуктов) и повышать активность транскетотазы на 400%. Таким образом, Мильгамма композитум представляет собой нейротропный комплекс блокаторов КПГ.

В недавних исследованиях отмечено купирование болевого синдрома уже со второго дня терапии препаратом Мильгамма для инъекций. Курс терапии состоит из 10 ежедневных внутримышечных инъекций. Для пролонгирования лечебного эффекта и профилактических курсов терапии ДПН используется Мильгамма композитум. Стандартная продолжительность терапии составляет 6 нед, по 1 драже 3 раза в сутки. Рекомендуется повторять курсы терапии Мильгаммой и Мильгаммой композитум не реже 2 раз в год для достижения полноценной ремиссии.

В клинике ФГУ ФБ МСЭ проведено рандомизированное открытое проспективное исследование препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении язвенных дефектов у больных синдромом диабетической стопы. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния нейротропных витаминов группы В на течение раневого процесса у больных с язвенным поражением стоп при СД различной локализации, глубины и распространенности. Основной поставленной задачей было выяснить: ускоряют ли витамины группы В заживление ран у больных с СДС.

Материал и методы

Исследование проводилось у 54 пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы с язвенным поражением стоп. Больные были рандомизированы (с использованием механического генератора случайных чисел) на 2 равные группы (таблица).

Распространенность и глубина язвенных дефектов оценивались по классификации Вагнера. В наше исследование включены те пациенты, язвенный дефект которых оценен по этой классификации как 1–2 стадии. Нейропатия оценивалась по шкале НДС. При этом вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1 пальца). Тактильная чувствительность определялась с помощью стандартизированного 10-граммового монофиламента. Температурную чувствительность исследовали стандартным цилиндром тип-терм. Изменение болевой чувствительности определяли иглой. Сухожильные коленный и ахиллов рефлекс определялись неврологическим молоточком. В исследование включались пациенты со значением НДС от 14 баллов и выше, т.е. с выраженной нейропатией. Всем пациентам проводилось доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей, кровотока на периферии оценивали по плече-лодыжечному индексу (ПЛИ). В исследование не включались пациенты с уровнем ПЛИ < 1,00. У всех исследуемых определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой 6 раз в сутки. Скорость закрытия язвенного дефекта определя-

Рис. 2. Язвенные поражения кожи



лась по расчету его площади и глубины в мм один раз в 10 дней в течение 7 нед. В исследование включались больные с ранами площадью >30 мм². Площадь раны и ее изменения на фоне лечения оценивались количественно с помощью прозрачной пленки вначале, после 3-х недель лечения и в конце исследования. Клинические и лабораторные исследования проводили до, во время и после проведенного курса лечения. Оценку нейропатии проводили дважды: до и после лечения.

Комплексное лечение включало в себя деэскалационную антибактериальную терапию (1–2 препарата) с учетом определения чувствительности микрофлоры при микробиологическом исследовании посева из раны, компенсацию углеводного обмена, разгрузку пораженной конечности, перевязки с гидрофильными мазями и антисептическими растворами. Большим второй группы последовательно назначались препараты Мильгамма по 2,0 мл в/м ежедневно в течение 10 дней, с последующим переводом пациентов на пероральный прием препарата Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день в течение 6 нед.

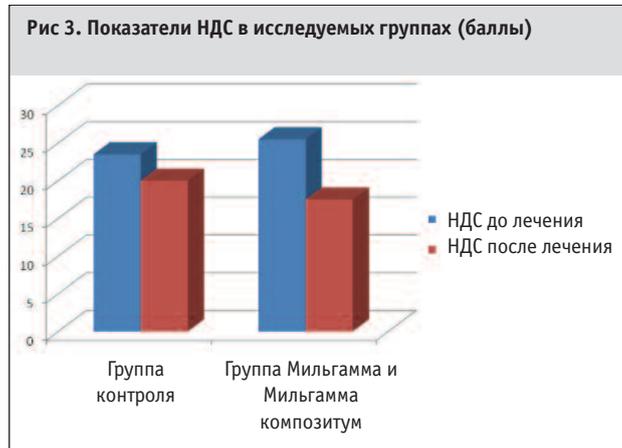
Результаты исследования

При сравнении результатов лечения достоверно отмечалось уменьшение сроков раневого процесса в 1-й (фаза экссудации) и во 2-й (фаза грануляции) фазах, улучшение общего самочувствия больных в группе получавших Мильгамму и Мильгамму композитум по сравнению с пациентами, принимавшими только базовую терапию.

При оценке нейропатии по шкале НДС в группе контроля количество баллов к концу лечения снизилось на 3,5, в группе Мильгаммы – на 8 баллов (рис. 3). Если на фоне базовой терапии очищение раны наступало лишь к 22–27-м суткам, то на фоне приема Мильгаммы композитум раны очищались уже через 9–15 дней, то есть скорость заживления ран возрастала примерно в 1,5 раза. У больных в группе Мильгаммы и Мильгаммы композитум раньше начиналась 3 фаза раневого процесса (фаза эпителизации), примерно на 11–14-е сутки. Доля полностью заживших за 7 нед язв составила 31% в группе контроля и 54% – в группе Мильгаммы и Мильгаммы композитум.

Таким образом, можно утверждать, что комплексное лечение язвенных дефектов стоп у больных с СДС, включающее нейротропные комплексы Мильгамма и Мильгамма композитум не только уменьшает проявления нейропатии, но и ускоряет течение раневого процесса, длительность заживления ран, тем самым сокращая сроки лечения больного как в стационаре, так и на этапе амбулаторно-дополечивания.

Рис 3. Показатели НДС в исследуемых группах (баллы)



Выводы

- Терапия ДПН должна проводиться параллельно с компенсацией углеводного обмена сразу по установлению диагноза диабетической полинейропатии.
- Комплексная терапия с использованием нейротропных блокаторов КПП ускоряет заживление ран у больных с нейропатией при СД.
- Препарат Мильгамма композитум является оптимальной комбинацией нейротропных факторов: бенфотиамин активирует транскетаулазу, а пиридоксин подавляет избыточное образование КПП.

Литература

1. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация медико-социальной помощи больным с синдромом диабетической стопы. Дисс. докт. мед. наук. М.: 2001.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: 1998; 138.
3. Бегма А.Н. Бегма И.В. Современные взгляды на метаболическую терапию диабетической полинейропатии. Фарматека. 2005; 12.
4. Бегма А. Н. Бегма И. В. Эффективность препарата Мильгамма композитум в лечении диабетической полинейропатии. Справочник поликлинического врача. 2009; 9: 44.
5. Бегма А. Н. Бегма И. В. Патогенетические аспекты лечения дистальной периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом. Фарматека 2011; 3: 56–59.
6. Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Метод. рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2002; 36.
7. Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000; 232.
8. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. М.: 2002; 1–13.
9. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новый анальгетик? РМЖ. 2008; 16: Спецвыпуск «Болевой синдром»: 37–39.
10. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: «Боргес», 2007; 198.
11. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Рагозин А.К. Перспективы клинического применения альфа-липовой кислоты. М.: 2001.
12. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии. РМЖ. 2008; 16: 28: 1887–1891.
13. Perkins V.A., Olaleye D., Bril V. Carpal tunnel syndrome in patient with diabetic polyneuropathy. Diabetes Care. 2002; 25: 3: 565–569.
14. Metz T.O., Alderson N.L., Thorpe S.R., Baynes J.W. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. Arch. Biochem. Biophys. 2003; 419: 41–49.