

# Эффективность препарата Мильгамма в лечении болевого синдрома и трофических язв при диабетической полинейропатии (Предварительное исследование)

О.В. Удовиченко, Т.Г. Курцева

Эндокринологический научный центр (дир. - акад. РАМН И.И. Дедов), РАМН  
Эндокринологическое отделение (зав. Т.Г. Курцева) ЮЗАО г. Москвы

**Н**есмотря на то, что нейротропные препараты, в том числе и Мильгамма, с успехом применяются для лечения диабетической полинейропатии, до сих пор не ясно, ускоряют ли эти средства заживление трофических язв при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. С одной стороны, не вызывает сомнений роль поражения периферической нервной системы в развитии этого типа трофических язв, с другой - нейротропные препараты могут быть неэффективны в лечении язв вследствие тяжести и необратимости патологических изменений нервных окончаний у больных с тяжелым течением сахарного диабета (СД). Решение этого вопроса сопряжено и с методологическими трудностями при объективной оценке заживления трофических язв (анализ размеров и состояния раны до и после лечения, формирование сопоставимых по множеству параметров групп сравнения и др.). В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют специальные исследования по изучению влияния нейротропных препаратов на скорость заживления трофических язв при нейропатической форме синдрома диабетической стопы.

В кабинете "Диабетическая стопа" Юго-Западного административного округа Москвы проведено рандомизированное открытое (неслепое) проспективное исследование эффективности Мильгаммы при лечении нейропатической формы синдрома диабетической стопы.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 40 пациентов (4 - с СД 1 типа, 36 - с СД 2 типа), отобранных в соответствии со следующими критериями: СД 1 или 2 типа; нейропатические язвенные дефекты стоп в сочетании с субъективными симптомами нейропатии (боли, парестезии).

Критерии исключения: язвенные дефекты вследствие хронической венозной недостаточности (расположение на голени и наличие отеков, варикозно расширенных вен); ишемический компонент синдрома диабетической стопы (синдром перемежающейся хромоты, ослабление пульсации на стопах, подтвержденное данными УЗДГ с определением лодыжечно-плечевого индекса); наличие распространенной раневой инфекции (остеомиелит, флегмона); значительная тяжесть язвенных дефектов (III-IV степени); аллергия на Мильгамму или витамины группы В в анамнезе; наличие исключительно послеоперационных ран на нижних конечностях.

После исходного обследования (1-й визит) больные были рандомизированы (с использованием механического генератора случайных чисел) на 2 равные группы. Больные 1-й группы (контроль) получали общепринятое амбулаторное лечение нейропатической формы синдрома диабетической стопы: механическое удаление некротических масс и гиперкератозов, промывание ран антисептиками, повязки с современными перевязочными материалами, ограничение нагрузки на стопу, улучшение компенсации диабета, при необходимости антибиотикотерапия. Больные 2-й группы получали такое же лечение и Мильгамму по 1 драже до еды 3 раза в сутки. Больные повторно обследовались через 3 и 6 недель (2-й и 3-й визиты). Продолжительность исследования составила 6 нед.

Интенсивность болей в ногах определялась в баллах от 0 до 20 по модифицированной шкале McGill. Порог вибрационной чувствительности (ВЧ) определялся с помощью градуированного камертона Riedel Seifert на вершущке I пальца каждой ноги троекратно (для анализа использовался средний показатель трех измерений). При оценке состояния трофических язв в первую очередь принимали во внимание наиболее достоверный показатель успеха лечения - факт заживления язвы за время наблюдения. Кроме того, границы раны фиксировались на предметном стекле. Площадь раны и ее изменения на фоне лечения оценивались количественно с помощью миллиметровой сетки. Измерялась также глубина раны с помощью зонда.

Оценивались длительность и тяжесть СД и нейропатии, тип диабета, показатели компенсации (гликемия натощак и после еды, HbA1c), сопутствующая терапия.

Для статистической обработки применялись стандартные описательные методы. Достоверность различий между группами определялась с помощью t-критерия Стьюдента (для параметрических показателей) и метода хи-квадрат (для непараметрических). Для расчетов использовались статистические функции программы Excel 5.0.

## Результаты и их обсуждение

Основные характеристики больных представлены в таблице.

| Характеристика больных, включенных в исследование |          |
|---------------------------------------------------|----------|
| Показатели                                        | M±m      |
| Возраст (лет)                                     | 62.5±3.7 |
| Длительность диабета (лет)                        | 14.7±3.1 |
| Длительность полинейропатии (лет)                 | 5.1±1.9  |
| Давность язв (дней)                               | 283±377  |
| Гликемия натощак, ммоль/л                         | 11.2±1.7 |
| Гликемия после еды (2 ч), ммоль/л                 | 13.1±2.0 |
| HbA1c, %                                          | 9.2±1.3  |

Лечение инсулином получали 48% больных. Состояние раны требовало антибиотикотерапии у 39% больных. Среднее количество трофических язв у одного пациента составило 1,45.

Особенностью нашего исследования была значительная тяжесть, длительность СД и нейропатии, которая уже осложнилась нейропатическими язвенными дефектами. Порог ВЧ находился в пределах 0 - 3,25 усл. ед. Лечение диабетической нейропатии у таких пациентов представляет особенно трудную задачу: полностью восстановить у них чувствительность и ликвидировать болевые ощущения обычно не удается.

Процедура рандомизации позволила выделить группы контроля и лечения, сопоставимые по возрасту, длительности и тяжести диабета и нейропатии, показателям компенсации, давности трофических язв и др. Исследование было полностью завершено у 37 (92,5%) больных, досрочно - у 3: у 2 больных в группе контроля в связи с ухудшением состояния ран потребовалась срочная госпитализация; в одном случае в группе контроля - по желанию пациента.

Побочные эффекты имели место у 1 больной из группы контроля (кожная сыпь) и у 2 пациентов, получавших Мильгамму (у одной пациентки - кожный зуд, у другого - сыпь на коже). Во всех случаях эти эффекты были незначительными и могли быть вызваны приемом других препаратов, что не требовало прекращения приема Мильгаммы или дополнительного медикаментозного лечения.

В обеих группах больных за 6 нед наблюдения уменьшились боли (рис. 1), в основной группе этот эффект был выраженнее (5,21 против 1,38 балла,  $p = 0,032$ ). Доля пациентов с выраженными болями снизилась с 29 до 14%, с менее выраженными болями увеличилась с 14 до 57%.

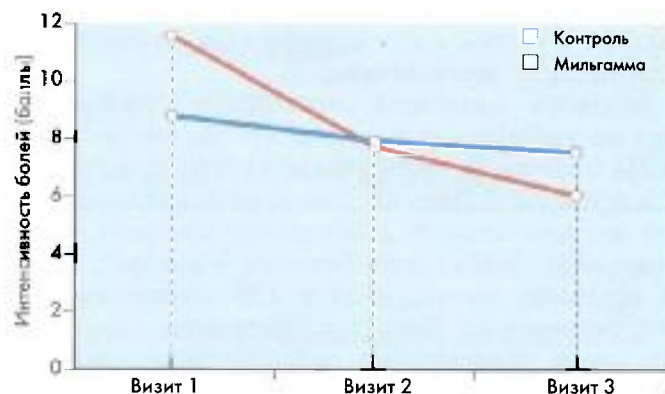


Рис. 1. Уменьшение болей на фоне лечения.

В отличие от болевых ощущений порог ВЧ объективно характеризует тяжесть поражения нервных волокон. На рис. 2 представлена его динамика в ходе исследования. В группе контроля ВЧ исходно была недостоверно ( $p > 0,05$ ) выше, однако за время наблюдения имело место ее снижение (в среднем на 0,57 усл. ед.), в то время как у больных, получавших Мильгамму, — повышение (в среднем на 0,15 усл. ед.). Различия между изменениями этого показателя в двух группах приближались к критериям достоверности ( $p = 0,07$ ).

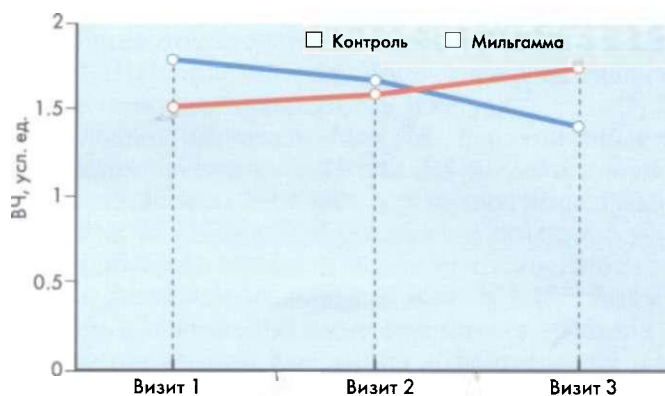


Рис. 2. Изменение прироста ВЧ на фоне лечения.

Чтобы ответить на вопрос, целесообразна ли терапия нейротропными препаратами при тяжелой нейропатии (с полным или почти полным отсутствием ВЧ), проведено сравнение изменений в группах с разной тяжестью поражения (ВЧ <1,5 и >1,5 усл. ед.). Абсолютный прирост ВЧ в группе с более тяжелым поражением больше (хотя и недостовер-

но), чем в группе с относительно сохранной функцией нервных волокон (рис. 3).

В группе пациентов, получавших Мильгамму, среднее уменьшение площади язв достоверно ( $p = 0,021$ ) отличалось от группы контроля и составило 77% против 40% (рис. 4). Доля полностью заживших за 6 нед язв составила 26% в группе контроля и 47% в основной группе; доля больных, у которых зажили все язвы, составила 29 и 43% соответственно. Эти различия не были достоверными, возможно, вследствие относительно небольшого размера исследования.

В основной группе выраженное уменьшение размеров (сокращение площади более чем на 2/3) было достигнуто для значительно большего числа язв (21% против 9%). Результат лечения у этих больных расценивался как "значительное улучшение".

Полученные данные свидетельствуют о том, что Мильгамма не только уменьшает симптомы и улучшает сенсорную функцию нервных волокон при диабетической полинейропатии, но и влияет на скорость заживления нейропатических трофических язв. Учитывая предварительный характер данной работы (небольшое количество больных и отсутствие плацебо), для подтверждения данной гипотезы целесообразно проведение более крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

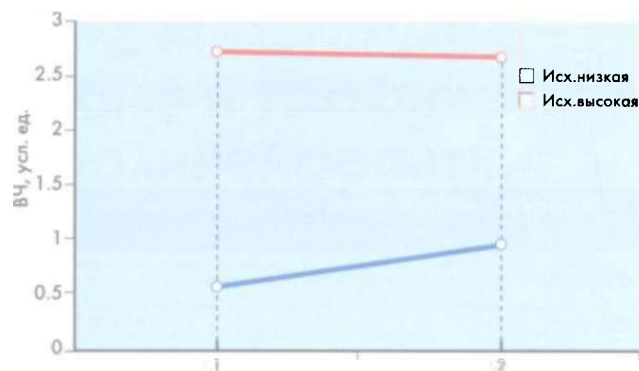


Рис. 3. Зависимость прироста ВЧ от исходных показателей чувствительности.

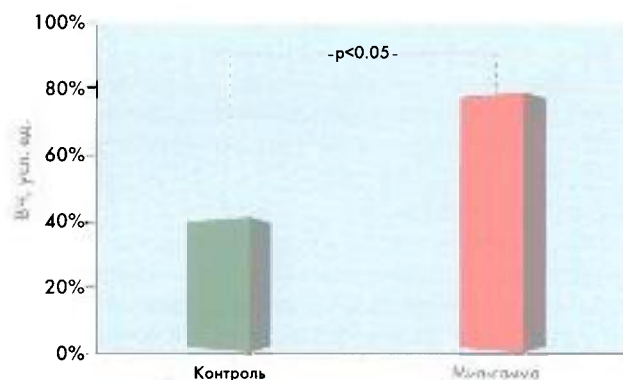


Рис. 4. Уменьшение площади ран на фоне лечения.