Профилактика и патогенетическое лечение осложнений диабета: что эффективно помимо контроля гликемии?

Никто не станет ставить под сомнение роль гликемического контроля в профилактике осложнений сахарного диабета (СД), особенно микрососудистых. Однако по ряду причин только сахароснижающей терапии для этого недостаточно. Во-первых, достичь целевых показателей углеводного обмена не так уж просто из-за риска гипогликемии и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что наглядно показало исследование ACCORD. Во-вторых, даже при условии оптимального метаболического контроля некоторый риск развития и прогрессирования диабетических осложнений все равно сохраняется, что, вероятно, обусловлено феноменом метаболической памяти. К счастью, помимо гликемического контроля есть дополнительные способы снизить риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД, в частности, применение бенфотиамина, которому посвящена эта статья.

Профилактика осложнений СД: в чем сила бенфотиамина?

Ученым и клиницистам давно известны нейротропные эффекты витаминов группы В. Так, установлено, что тиамин участвует в проведении нервного импульса, обеспечении аксонального транспорта, модулирует нервно-мышечную передачу. Пиридоксин участвует в синтезе катехоламинов, гистамина, ГАМК, обеспечивая процессы синаптической передачи и торможения в центральной нервной системе. Цианокобаламин является кофактором синтеза миелина, снижает интенсивность болевых ощущений при поражении периферических нервов. Эти эффекты активно используются в неврологии и диабетологии для патогенетического лечения диабетической нейропатии. Однако один из витаминов группы В может быть полезен у пациентов с СД не только при поражении нервной системы. Речь идет о тиамине.

Напомним, что в условиях гипергликемии в инсулинонезависимые ткани (в первую очередь эндотелий сосудов и нервные клетки) устремляется значительное количество глюкозы, с расщеплением которой клетки не могут справиться методом обычного гликолиза. Вследствие этого утилизация глюкозы осуществляется альтернативными и не очень физиологичными путями – полиоловым, гексозаминовым, активизации протеинкиназы С и неэнзиматического гликозилирования. Образовавшиеся при этом недоокисленные вещества и неферментативно гликозилированные белки вызывают повреждение тканей, способствуя развитию и прогрессированию связанных с диабетом осложнений.

В то же время в организме человека существует еще один запасной и абсолютно безопасный путь утилизации избытка глюкозы – пентозофосфатный шунт, который включается ферментом транскетолазой и подавляет патологические пути обмена глюкозы. Для запуска пентозофосфатного пути необходима высокая активность транскетолазы, что можно обеспечить с помощью создания высокой концентрации тиамина дифосфата, являющегося ее коферментом (рис. 1). Переключая глюкозу в пентозофосфатный шунт, тиамин тем самым косвенно ингибирует все другие альтернативные пути ее метаболизма. И это непрямое подавление – особое преимущество тиамина по сравнению с другими лекарственными средствами, которые прямо ингибируют только один из патологических путей метаболизма, оставляя клетку безоружной перед другими (ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С, блокаторы рецепторов к конечным продуктам избыточного гликозилирования) (рис. 2).

Однако водорастворимые препараты тиамина не обеспечивают достаточной концентрации его в крови и тканях из-за низкой биодоступности (в среднем 5% от принятой дозы). К счастью, проблему удалось успешно решить с помощью создания липофильного синтетического аналога этого витамина – бенфотиамина. Транспорт данного вещества в ткани осуществляется по градиенту концентрации без затрат энергии, поэтому его биодоступность гораздо выше, чем у тиамина, диффузия которого энергозависима и происходит против градиента концентрации. Таким образом, бенфотиамин обладает тиаминоподобной активностью при практически 100% биодоступности. Установлено, что при назначении бенфотиамина максимальная концентрация тиамина в крови в 6-7 раз выше, чем при приеме эквивалентной дозы водорастворимого тиамина (рис. 3), а время достижения максимума – в 2 раза меньше. И что особенно важно: по данным экспериментальных работ, бенфотиамин повышает активность транскетолазы in vivo на 250-400%, в то время как водорастворимый тиамин – только на 20-25%. Среди жирорастворимых производных тиамина бенфотиамину также нет равных (Greb et al., 1998).

Впервые возможность предупреждения диабетических осложнений с помощью бенфотиамина была показана в экспериментальном исследовании Koltai (1997), в ходе которого применение бенфотиамина 50 мг/сут в течение 3 мес у собак с аллоксан-индуцированным диабетом обеспечивало защиту от развития автономной нейропатии сердца при сопоставимом с контрольной группой уровне глюкозы в крови. Такие параметры, как частота сердечных сокращений, коэффициенты Вальсальвы и выдох/вдох, в группе бенфотиамина существенно не отличались от соответствующих показателей у здоровых животных, в то время как у собак с диабетом, не получавших лечение, зафиксированы существенные отклонения.

В 2003 году Hammes и соавт. продемонстрировали, что бенфотиамин блокирует три основных биохимических пути, принимающих участие в индуцированном гипергликемией повреждении клеток-мишеней (активации протеинкиназы С, образования продуктов неэнзиматического гликозилирования и гексозаминовый путь), и за счет этого предупреждает развитие диабетической ретинопатии у подопытных животных.

Примерно в то же время Babaei-Jadidi и соавт. (2003) подтвердили возможность предотвращения диабетической нефропатии с помощью бенфотиамина. В своем эксперименте они показали, что бенфотиамин повышает экспрессию транскетолазы в почечных клубочках, усиливает превращение триозофосфатов в рибозо-5-фосфат, ингибирует индуцированную диабетом гиперфильтрацию и существенно снижает риск появления микроальбуминурии. Эти эффекты наблюдались несмотря на отсутствие изменений концентрации глюкозы в плазме крови и гликозилированного гемоглобина.

Дополнительные данные, раскрывающие механизм профилактического действия бенфотиамина в отношении диабетических осложнений, представили Beltramo и соавт. (2006). Они установили, что бенфотиамин предотвращает усиленный апоптоз эндотелиальных клеток и перицитов, культивируемых в среде с высокой концентрацией глюкозы. Похожие результаты были получены Marchetti с коллегами (2006), установившими, что в дополнение к сохранению зрелых эндотелиальных клеток бенфотиамин также защищает предшественников эндотелиальных клеток.

Ceylan-Isik и соавт. (2006) сосредоточились на изучении влияния гипергликемии на сердце и установили, что бенфотиамин способствует уменьшению выраженности окислительного стресса в сердечной мышце, предотвращает многие патологические изменения кардиомиоцитов и способствует сохранению функции миокарда.

В свою очередь, Wu и коллеги (2006) в ходе своего эксперимента обнаружили, что бенфотиамин способен защитить мозг от окислительного стресса, ассоциированного с диабетом.

Schmid и соавт. (2008) подтвердили, что бенфотиамин обладает прямым антиоксидантным действием и защищает ДНК от повреждения в условиях окислительного стресса.

Chakrabarti и соавт. (2011) также изучили профилактические эффекты бенфотиамина в отношении хронических диабетических осложнений на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета. Они обнаружили, что в условиях гипергликемии в почках, сердце и сетчатке животных повышается продукция эндотелина-1, трансформирующего фактора роста-1, фактора роста эндотелия сосудов и белков внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин), коррелирующая со структурными изменениями этих тканей, характерными для диабета. В то же время применение бенфотиамина предупреждало такие изменения, а также предотвращало окислительное повреждение ДНК. Авторы исследования сделали вывод, что бенфотиамин эффективен в профилактике повреждения тканей при диабете.

Полученные на животных и клеточных моделях данные были подтверждены Du и соавт. (2008) в исследовании с участием пациентов с СД 1 типа. Они показали, что применение бенфотиамина в сочетании с альфа-липоевой кислотой нормализует уровень маркеров окислительного стресса и активации патологических путей обмена глюкозы, в том числе продуктов неэнзиматического гликозилирования.

Немецкие ученые (Stirban et al., 2006) исследовали эффективность бенфотиамина в защите эндотелия. В этой работе больные СД употребляли пищу, содержащую большое количество конечных продуктов гликозилирования (приготовленную при высоких температурах). Такой рацион питания привел к повышению уровня конечных продуктов неферментного гликозилирования, маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, а также к значительному снижению кровотока в конечностях. Прием бенфотиамина предотвращал эти изменения.

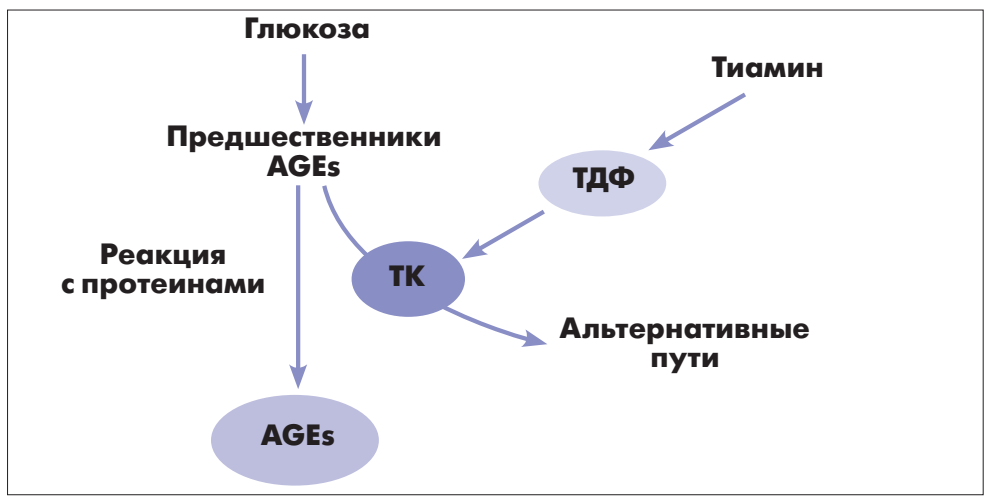

Рис. 1. Тиамин легко превращается в тиамина дифосфат (ТДФ) – кофермент транскетолазы (ТК), которая переключает предшественников продуктов неэнзиматического гликозилирования (AGEs) на альтернативный безопасный метаболический путь – пентозофосфатный шунт (Heim, 2013)

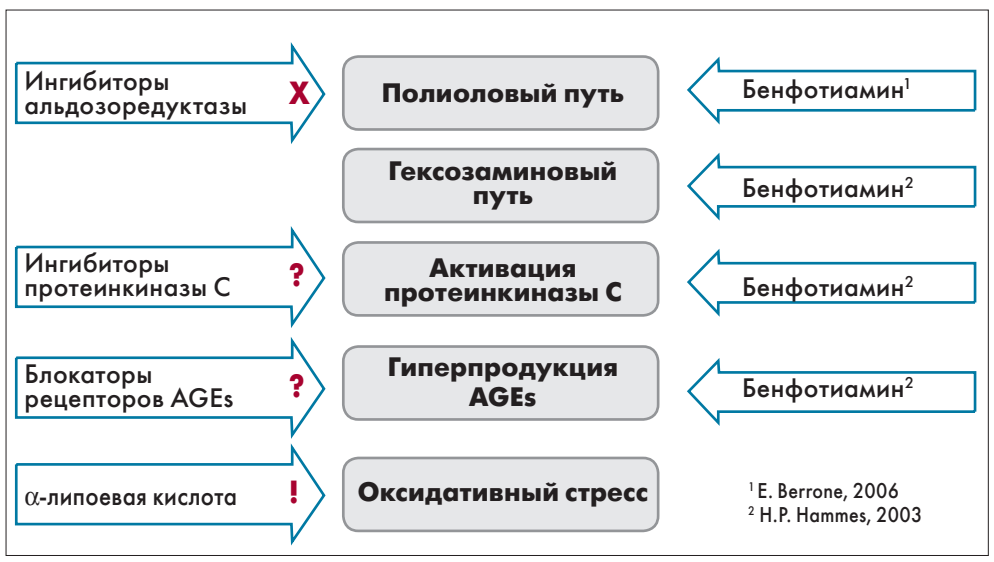

Рис. 2. Возможные варианты воздействия на звенья патогенеза диабетических осложнений

Таблица. **Результаты применения бенфотиамина в рандомизированных клинических исследованиях у больных СД с диабетической нейропатией**

Автор, год исследования	Количество больных	Препарат и доза	Длительность, нед	Результат
Ledermann и соавт., 1989	20	Бенфотиамин 320 мг/сут + B_6 + B_{12}	3	ШНО+, ПВЧ+
Stracke и соавт., 1996	24	Бенфотиамин 320 мг/сут, далее 120 мг/сут	12	ПВЧ+, СПН по малоберцовому нерву+
Haupt и соавт., 2005	40	Бенфотиамин 400 мг/сут	3	ШНО+, ПВЧ+
Stracke и соавт., 2008	165	Бенфотиамин 300 мг/сут, 600 мг/сут	6	Симптомы+

Примечания. ШНО – шкала нейропатических ощущений (по Кацневальду); ПВЧ – порог вибрационной чувствительности; СПН – скорость проведения по нерву.

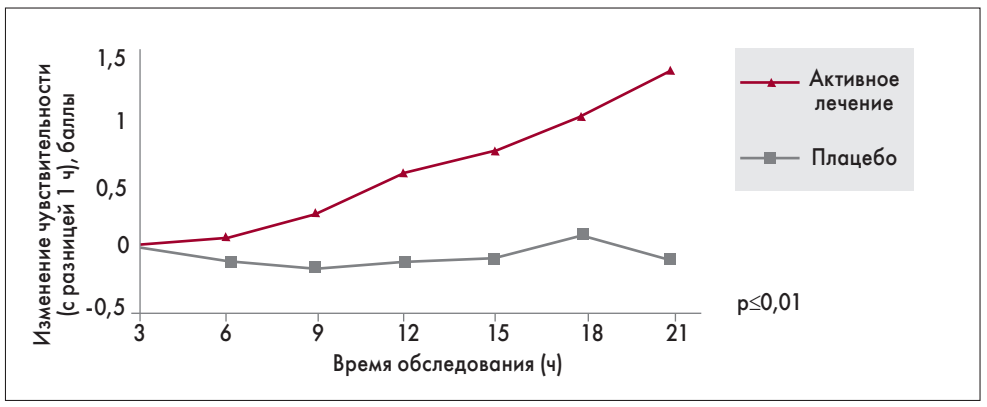

Рис. 4. Улучшение вибрационной чувствительности после лечения бенфотиамином (Ledermann и соавт., 1989)

Бенфотиамин в лечении диабетической нейропатии: доказательная база

Как уже было отмечено выше, бенфотиамин успешно используется в лечении диабетической нейропатии. Его эффективность при этом осложнении СД была показана в ряде исследований (табл.).

Так, например, в исследовании Ledermann и соавт. (1989) уже после 3 нед терапии бенфотиамином 320 мг/сут (в сочетании с витаминами B_6 и B_{12}) у пациентов с диабетической полинейропатией не только существенно уменьшилась выраженность симптомов заболевания, но и достоверно улучшилась вибрационная чувствительность (рис. 4).

Эффективность бенфотиамина была также подтверждена с помощью оценки еще одного объективного параметра – скорости проведения импульса по нерву (Stracke et al., 1996). Через 3 мес лечения (в течение первых 2 нед пациенты получали 320 мг бенфотиамина в сутки, затем вплоть до 12 нед – ежедневно по 120 мг) скорость проведения по N. peronaeus в группе с активным лечением значительно улучшилась (p≤0,006), а в группе плацебо – напротив, ухудшилась. Через 12 мес после начала исследования скорость проведения импульса по N. peronaeus в группе бенфотиамина была еще выше.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BEDIP показало, что лечение бенфотиамином 400 мг/сут в течение 3 нед приводило к достоверному уменьшению субъективных симптомов диабетической нейропатии, в первую очередь боли. Никаких побочных эффектов, связанных с приемом препарата, при этом зафиксировано не было.

В более масштабном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENDIP бенфотиамин применяли в дозах 300 и 600 мг в течение 6 нед. Обе дозы препарата обеспечили значительное улучшение показателей по шкалам TSS (Total Symptom Score) и NSS (Neuropathy Symptom Score) по сравнению с плацебо, хотя оно было более выраженным в группе пациентов, принимавших бенфотиамин в дозе 600 мг, и коррелировало с продолжительностью лечения. Лечение одинаково хорошо переносилось во всех группах.

С учетом изложенного выше бенфотиамину отводится важное место в схеме лечения диабетической нейропатии. В частности, на необходимости включения бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты в план терапии акцентировали внимание ведущие европейские ученые и клиницисты на встрече экспертов по диабетической нейропатии в рамках конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета.

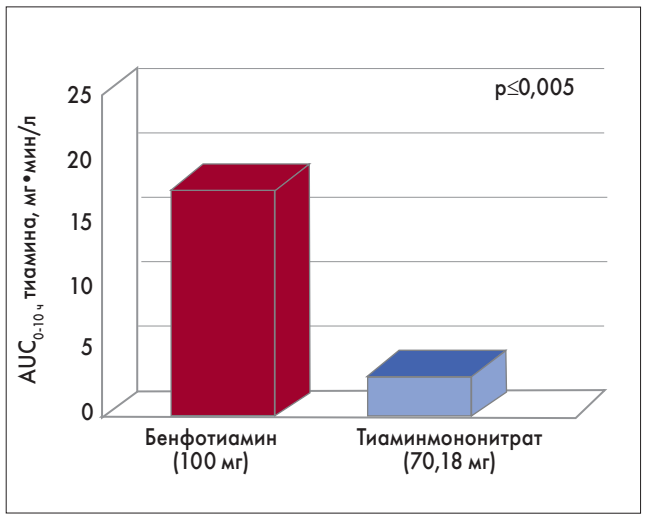

Рис. 3. Биодоступность бенфотиамина и водорастворимой формы тиамина в эквимолярных дозах (Schreeb, 1997)

В Украине бенфотиамин в дозе 300 мг представлен только в препарате Бенфогамма® (бенфотиамин 300 мг) компании «Верваг Фарма» (Германия).

Выводы

Таким образом, применение бенфотиамина имеет научное обоснование и доказательную базу как в качестве средства профилактики диабетических осложнений, так и для лечения диабетической нейропатии.

Что касается профилактики осложнений СД, то с учетом их патогенеза и результатов представленных в статье исследований препарат Бенфогамма®, содержащий бенфотиамин, можно считать оптимальным средством первого выбора для их профилактики в дополнение к контролю гликемии. В то время как инсулин и пероральные сахароснижающие препараты улучшат утилизацию глюкозы инсулинозависимыми тканями, бенфотиамин предупредит поражение инсулинонезависимых тканей, страдающих от избытка глюкозы. Поскольку СД 2 типа длительное время протекает бессимптомно и у многих пациентов осложнения выявляются уже при постановке диагноза диабета, профилактический прием бенфотиамина целесообразно начинать с первых дней терапии.

Подготовила ***Наталья Мищенко***