

Профилактика и лечение осложнений сахарного диабета: возможности бенфотиамина

По итогам I конгресса Ассоциации эндокринологов Украины, 21-23 апреля, г. Киев

На лечение пациентов с сахарным диабетом (СД) во многих странах мира расходуется от 10 до 25% бюджетных средств, выделяемых ежегодно на систему здравоохранения в целом. При этом львиная доля затрат приходится на лечение хронических осложнений этого заболевания – микро- и макроангиопатий, нейропатии, ретинопатии, нефропатии. Поэтому неудивительно, что вопросы скрининга, профилактики и оптимизации терапии осложнений СД всегда остаются на повестке дня мировой и отечественной диабетологии. Современным возможностям лечения и профилактики диабетической нейропатии и ретинопатии был посвящен целый ряд докладов украинских и зарубежных ученых на I конгрессе Ассоциации эндокринологов Украины (21-23 апреля, г. Киев).



В докладе заслуженного врача Украины, доктора медицинских наук, профессора Нонны Александровны Кравчун были представлены новые данные о механизмах развития осложнений СД и современные подходы к их лечению. Что касается ДН, то акцент был сделан на роли НЭГ и окислительного стресса в ее развитии, также были рассмотрены возможности медикаментозной терапии в коррекции этих нарушений.

— Лечение СД и его осложнений является многокомпонентным и требует применения большого количества препаратов, что нередко приводит к полипрагмазии. Поэтому при данном заболевании очень важно использовать лекарственные средства с комплексным механизмом действия, влияющие на различные звенья патогенеза осложнений СД. Одной из наиболее эффективных терапевтических схем для лечения диабетических осложнений, которая, помимо других эффектов, активизирует транскетолазу, подавляет образование продуктов НЭГ и уменьшает выраженность окислительного стресса, является комбинация АЛК и бенфотиамина.

Эффективность комбинации АЛК* и бенфотиамина** у больных СД I типа в отношении нормализации уровней маркеров окислительного стресса и других показателей, отражающих скорость прогрессирования диабетических осложнений, была показана в исследовании X. Du и соавт. (2008). Бенфотиамин назначали в дозе 300 мг 2 р/сут, АЛК — 600 мг 2 р/сут. Курс лечения составил 28 дней. В ходе исследования изучали динамику уровня конечных продуктов НЭГ в эндотелиальных клетках, ангиопоэтина-2, активность гексозаминового пути обмена глюкозы (по уровню N-ацетилглюкозаминмодифицированного белка в циркулирующих моноцитах) и содержание антиатерогенного медиатора (6-кетопростагландин F_{1α}). После проведенного лечения были отмечены повышение активности транскетолазы в 2-3 раза, нормализация уровня ангиопоэтина-2, уменьшение активности гексозаминового пути обмена глюкозы на 40% и нормализация уровня 6-кетопростагландин F_{1α}. Авторы сделали вывод о целесообразности применения комбинации бенфотиамина и АЛК с целью профилактики и лечения осложнений СД, обусловленных, в частности, такими механизмами, как НЭГ и окислительный стресс.

В арсенале украинских врачей среди лекарственных средств АЛК по праву заслуживает особого внимания препарат Тиогамма® Турбо, выпускающийся во флаконах из темного стекла и содержащий 50 мл 1,2 % готового инфузионного раствора меглюминовой соли АЛК, что составляет 600 мг АЛК. Наличие в инфузионных растворах Тиогаммы именно меглюминовой соли обосновано — она является более безопасной для наших пациентов в отличие от этилендиаминовой соли, содержащейся в ряде препаратов АЛК, зарегистрированных на территории Украины. За последние годы ряд фармацевтических компаний, в т. ч. отечественных, сняли с производства препараты, содержащие в основе этилендиамин.



О перспективах применения бенфотиамина для профилактики и замедления прогрессирования диабетической ретинопатии рассказала сотрудник лаборатории диабетической ретинопатии Университета г. Турина Елена Белтрамо (Италия).

— В развитии диабетической ретинопатии выделяют два ключевых звена — уменьшение количества перicyтов и утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки. Повреждающее действие гипергликемии на перicyты опосредуется теми же механизмами, которые принимают участие в развитии других осложнений СД, — полиоловым и гексозаминовым путями обмена глюкозы, НЭГ, окислительным стрессом, активацией протеникиназы С и др.

Еще в 1996 г. мы предположили, что тиамин может нивелировать повреждающее действие гипергликемии на клетки эндотелия и перicyты. В собственном экспериментальном исследовании (M. la Selva, E. Beltramo et al., 1996) на двух культурах клеток (эндотелиоцитов пупочной вены человека и перicyтов бычьей

сетчатки) было показано, что в условиях гипергликемии снижается пролиферация клеток и синтез ДНК, повышается образование конечных продуктов НЭГ и лактата по сравнению с контролем (нормогликемия). В то же время при добавлении тиаминна к клеткам, культивируемым в условиях гипергликемии, указанные показатели приближаются к таковым контрольной культуры. Таким образом, тиамин предупреждает повреждение эндотелиоцитов и перicyтов в условиях гипергликемии. Похожие результаты были получены в ряде других экспериментальных исследований (H. Stracke et al., 2001; M.D. Ascher et al., 2001; Thornalley et al., 2001 и др.).

Следует отметить, что в клинической практике оптимальным является использование жирорастворимой формы витамина В₁ — бенфотиамина, биодоступность которого в несколько раз выше, чем у водорастворимых форм. Так, при пероральном приеме бенфотиамина уровень тиаминна в плазме крови в 5-6 раз выше по сравнению с приемом тиаминна мононитрата, в эритроцитах — в 6,8 раза выше (K.H. Schreeb et al., 1997). При этом эффективность бенфотиамина значительно выше, чем у тиаминна, в том числе в отношении протекции эндотелиальных клеток в условиях гипергликемии (F. Pomero et al., 2001).

В ряде экспериментальных исследований, проведенных в нашей лаборатории, было показано, что в условиях гипергликемии подавляется пролиферация эндотелиоцитов и бычьих перicyтов и усиливается их апоптоз, а добавление бенфотиамина предупреждает эти негативные последствия гипергликемии. Также было установлено, что бенфотиамин подавляет экспрессию и активность альдозоредуктазы, способствует снижению уровня сорбитола, повышает активность транскетолазы, активизируя таким образом пентозофосфатный шунт.

С прошлого года в экспериментальных исследованиях мы стали применять культуры перicyтов сетчатки человека, которые, как оказалось, значительно отличаются от бычьих перicyтов по реакции на гипергликемию. Так, человеческие перicyты более чувствительны к негативному влиянию выраженных колебаний уровня глюкозы, чем к стабильно высокому уровню глюкозы. В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2009 г., нами было показано, что применение тиаминна и бенфотиамина предупреждает апоптоз человеческих перicyтов, культивируемых в условиях гипергликемии. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что бенфотиамин является эффективным средством для профилактики и значительного замедления прогрессирования диабетической ретинопатии.



С докладом «Патогенетическая терапия диабетической нейропатии» выступил ведущий отечественный диабетолог, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

— Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД, которое, по данным эпидемиологических исследований, отмечается не менее чем у 20-50% больных. Но следует помнить, что у части пациентов ДН в течение длительного времени может протекать бессимптомно, а на ранних стадиях это осложнение может быть выявлено только с помощью высокочувствительных методов. Поэтому в исследованиях, в которых для выявления нейропатии у больных СД используют такие методы, например электронейромиографию, показатель распространенности этого осложнения достигает 70-80%.

В патогенезе ДН задействован целый комплекс механизмов, запускаемых хронической гипергликемией: активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением осмотически активного сорбитола, активация протеникиназы С, окислительный стресс, активация поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы, нарушение продукции нейротрофических факторов, нарушение обмена эссенциальных жирных кислот, активация неэнзиматического гликозилирования (НЭГ) и др. В последнее время активно обсуждается участие в патогенезе ДН и некоторых других заболеваний (болезни Альцгеймера, ретинопатии, атеросклероза и др.)

так называемых конечных продуктов НЭГ, к числу которых относятся и гликозилированный гемоглобин. Гликозилированию подвергаются практически все белки в человеческом организме, в том числе миелин оболочки нервных волокон.

В основе лечения ДН лежит компенсация СД. На сегодняшний день не существует данных, которые позволили бы выделить предпочтительный метод сахароснижающей терапии, наиболее эффективный в отношении профилактики нейропатии. Поэтому для достижения компенсации СД следует использовать все доступные средства — диетотерапию, пероральные сахароснижающие препараты, инсулин и др. Патогенетическая терапия ДН включает назначение препаратов α-липоевой кислоты (АЛК) и бенфотиамина. Симптоматическое лечение заключается прежде всего в купировании болевого синдрома. С этой целью может быть использован целый ряд препаратов (анальгетики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы ионных каналов, слабые опиаты). При выраженном болевом синдроме, резистентном к стандартной терапии, могут быть назначены сильные опиаты. Также в лечении ДН можно применять физиотерапевтические методы.

Одним из наиболее эффективных средств патогенетической терапии ДН сегодня является бенфотиамин. В целом ряде экспериментальных работ было показано, что этот препарат уменьшает выраженность апоптоза, возникающего в результате гипергликемии, подавляет образование продуктов НЭГ. Было установлено, что бенфотиамин активирует транскетолазу и, соответственно, пентозный путь обмена глюкозы, что в конечном итоге приводит к подавлению тех механизмов, которые опосредуют повреждающее влияние гипергликемии на микрососудистое русло и нервную ткань (гексозаминовый путь обмена глюкозы, НЭГ белков, активация протеникиназы С). В исследовании U. Schmidt и соавт. (2008) было показано, что бенфотиамин оказывает также прямое антиоксидантное действие и предотвращает окислительное повреждение ДНК. Таким образом, применение этого препарата в схемах лечения осложнений СД получило научное обоснование.

Бенфотиамин представляет собой жирорастворимую форму витамина В₁, которая характеризуется значительно лучшими фармакокинетическими параметрами по сравнению с водорастворимым тиаминном. Транспорт бенфотиамина в ткани осуществляется по градиенту концентрации без затрат энергии, поэтому его биодоступность во много раз выше, чем у тиаминна, диффузия которого энергозависима и происходит против градиента концентрации.

Безусловно, вышеперечисленные механизмы действия бенфотиамина, направленные на ключевые звенья патогенеза ДН, должны приводить к улучшению течения этого осложнения СД, что было показано в ряде клинических исследований.

Еще в 1989 г. в исследовании Лидерман и соавт. было продемонстрировано значительное улучшение вибрационной чувствительности, уменьшение выраженности болевого синдрома и других симптомов нейропатии в группе пациентов с СД и ДН, принимавших бенфотиамин в течение 7 нед, по сравнению с группой контроля. В исследовании Штраке и соавт. (1996) было зарегистрировано увеличение скорости проведения импульса по нерву (n. peroneus) на фоне приема бенфотиамина (начиная со 2-й недели терапии), в то время как в группе плацебо этот показатель постепенно снижался. В исследовании BEDIP (2005) было показано достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома в группе бенфотиамина по сравнению с группой плацебо.

В конце 2008 г. были представлены результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования BENDIP, целью которого было изучение эффективности и безопасности бенфотиамина в терапии ДН. Пациенты (n=165) были разделены на три группы, одна из которых получала бенфотиамин в дозе 600 мг/сут, вторая — бенфотиамин 300 мг/сут, третья — плацебо. В качестве первичной конечной точки в этом исследовании был выбран показатель по шкале нейропатических симптомов (Neuropathy Symptoms Score, NSS). Этот показатель рассчитывается на основании выраженности основных симптомов нейропатии — покалывания, жжения, онемения, ноющей боли, судорог, гиперестезии. Вторичными конечными точками служили показатели по общей шкале неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) и шкале неврологических нарушений (Neuropathy Disability Score, NDS) по Янгу.

В исследовании BENDIP было показано, что 6-недельный курс терапии бенфотиаминном в дозе 600 мг приводит к существенному уменьшению выраженности симптомов нейропатии согласно показателям NSS и TSS по сравнению с группой плацебо. Наиболее выраженный эффект бенфотиамина был отмечен в отношении симптома «боль».

Таким образом, имеющиеся сегодня данные позволяют говорить о том, что бенфотиамин оказывает выраженное положительное влияние на клиническое течение ДН. Использование средств патогенетической терапии, в том числе бенфотиамина, расширяет терапевтические возможности и позволяет оказывать более эффективную помощь пациентам с ДН.

Подготовила Наталья Миценко

3