

Бенфотиамин в лечении диабетических осложнений: что нового?

Утверждение о том, что сахарный диабет (СД) чреват прежде всего своими отдаленными осложнениями, уже, наверное, стало привычным для наших читателей. Но повторяется оно для того, чтобы в очередной раз подчеркнуть – проблема хронических диабетических осложнений (нейропатии, нефропатии, ретинопатии, кардиоваскулярной патологии) была, есть и, к сожалению, в ближайшее время останется ключевой проблемой диабетологии. И если с профилактикой этих осложнений ситуация обстоит достаточно оптимистично (контроль гликемии и других факторов риска – пусть и не самая простая, но вполне реализуемая задача), то радикальное лечение уже развившихся осложнений, а именно обратное развитие патологических изменений – пока недостижимая в большинстве случаев цель. В настоящее время перед врачом и пациентом стоят не такие уж сложные задачи – уменьшение выраженности симптомов и замедление (в лучшем случае остановка) прогрессирования хронических осложнений диабета, но даже их нелегко реализовать. Много усилий направлено на поиск, разработку и изучение средств, которые могут быть эффективны при отдаленных осложнениях СД. Одним из таких средств является бенфотиамин, новые сведения о котором мы постарались собрать в этой статье.

Тиамин и бенфотиамин: роль витаминов группы В в лечении диабетической нейропатии

Витамины группы В традиционно используют для лечения нейропатий различной этиологии, что основано на клинических знаниях о том, что нехватка витаминов В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (кобаламин) приводит к поражению периферических нервов.

Как известно, тиамин принимает участие в процессах регенерации поврежденных нервных волокон, а также обеспечивает энергию аксоплазматический транспорт. В 1990-х годах в экспериментальных работах было показано, что тиамин способен ингибировать образование конечных продуктов гликозилирования (AGEs) в периферических нервах при СД, однако долгое время не был понятен механизм этого эффекта. В 2001 г. M. Brownlee опубликовал в журнале Nature теоретическую статью, в которой на основании анализа обширного экспериментального материала предложил биохимическую модель развития поздних осложнений СД, которая объясняла механизм действия тиамин, ассоциируя его с ферментом транскеталазой. Активация этого энзима способствует утилизации промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле и, соответственно, снижению образования AGEs. Гипотеза о блокировании тиаминном нарушения, ассоциированных с гипергликемией (прежде всего образования AGEs) за счет активации транскеталазы, в дальнейшем наша подтверждение в экспериментальных работах. Таким образом, сейчас считается, что основной эффект тиамин связан именно с активацией фермента транскеталазы, а не с антиоксидантным действием. Поэтому в комплексе с антиоксидантами, прежде всего α-липовой кислотой (Тиогамма®, Тиогамма® Турбо), он обладает синергетическим действием.

Однако следует отметить, что тиамин вводится парентерально. Для длительной терапии хронических осложнений СД (а для достижения эффекта необходима длительная терапия) такой метод введения неприемлем. Применение парентеральной формы (Мильгамма® в виде внутримышечных инъекций) оправдано и даже целесообразно на начальном этапе лечения диабетической нейропатии, когда желательно быстро достичь эффекта. Для длительного и профилактического лечения целесообразно использовать пероральные лекарственные формы. Но ограничением для применения водорастворимого тиамин внутри в терапевтических дозах является его низкая биодоступность, поскольку в этой форме витамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется.

Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамин, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме. Среди таких дериватов тиамин (ацетиамин, бенфотиамин, фурусилтиамин и др.) наибольшей биодоступностью и способностью проникать в клетку обладает бенфотиамин (Мильгамма®

таблетки, Бенфогамма® 300). Именно он и нашел широкое применение к клинической практике.

Клиническая эффективность бенфотиамин с позиции доказательной медицины

До настоящего времени проведено еще несколько крупных клинических испытаний, посвященных изучению эффективности бенфотиамин в лечении диабетической нейропатии. Основным, наиболее масштабным и хорошо спланированным исследованием по данному вопросу является BENDIP (Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy). Это – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняли участие 165 пациентов с симметричной дистальной диабетической полинейропатией. Их рандомизировали в три группы для лечения бенфотиамином 600 мг/сут, 300 мг/сут или плацебо. Через шесть недель лечения было показано достоверное улучшение показателя по шкале NSS (первичная конечная точка исследования) в группах активной терапии по сравнению с группой плацебо в популяции PP (per protocol, в соответствии с протоколом лечения). Улучшение было значительно выраженным при применении более высокой дозы бенфотиамин. Кроме того, эффект усиливался по мере увеличения продолжительности терапии. Согласно результатам этого исследования бенфотиамин рекомендуется для широкого применения в рутинной клинической практике при диабетической нейропатии.

Дальнейшей задачей было оценить эффективность бенфотиамин в более долгосрочной перспективе и изучить его влияние не только на симптомы, но и непосредственно на функцию нервных волокон. В майском номере журнала Diabetes Care были опубликованы результаты 24-месячного двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного в Норвегии, в котором изучали влияние бенфотиамин на функцию периферических нервов и уровень маркеров воспаления у пациентов с СД 1 типа (D.A. Fraser et al., 2012). В нем приняли участие 67 больных СД 1 типа, которых рандомизировали для 24-месячной терапии бенфотиамином 300 мг/сут или плацебо. Завершили исследование 59 пациентов. В группе бенфотиамин было отмечено значительное повышение концентрации тиамин и тиамин дифосфата в сыворотке крови, что, однако, не привело к достоверному изменению показателей функции периферических нервов и маркеров воспаления. Как интерпретировать результаты этой работы?

Приведем мнение ведущего мирового эксперта в области изучения диабетической нейропатии, профессора Dan Ziegler. Его комментарий к описанному выше исследованию был опубликован совсем недавно в ноябрьском номере журнала Diabetes Care.

– Fraser et al. сообщили, что «высокие дозы бенфотиамин (300 мг/сут) в течение 24 месяцев не оказывают существенного влияния на функцию периферических нервов или уровень растворимых маркеров воспаления у пациентов с сахарным диабетом 1 типа». Хо-

тя такой вывод может быть правильным на основании представленных авторами данных, их клиническое значение остается неясным ввиду сомнительного дизайна исследования.

Согласно недавно опубликованному консенсусу Торонтской рабочей группы экспертов по диабетической нейропатии (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group) диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСПН) может быть диагностирована при условии наличия субъективных симптомов (жалоб) и/или объективных признаков ДСПН. Диагностика вероятной ДСПН предполагает наличие и симптомов, и признаков нейропатии (выделяют еще две формы ДСПН – подтвержденную, которая предполагает изменение электрофизиологических параметров (снижение скорости проведения по нерву) или интраэпидермальной плотности нервных волокон и признаков или симптомов, и субклиническую, при которой отмечается изменение электрофизиологических параметров без признаков или симптомов. – Прим. ред.). Авторы утверждают, что среди включенных в исследование пациентов 56% имели субклиническую нейропатию, установленную на основании нарушений, выявленных при исследовании нервной проводимости, еще у 16% была вероятная ДСПН. К сожалению, критерии нарушения нервной проводимости авторами не представлены. На самом деле, такой высокий процент вызывает удивление с учетом того, что средняя скорость проведения импульса по икроножному сенсорному нерву, являющаяся одним из наиболее чувствительных индикаторов ДСПН, была в пределах нормального диапазона. Кроме того, были использованы клинические нейропатические шкалы для подтверждения вероятной ДСПН, в то же время она не подтверждается аномальными результатами исследования нервной проводимости. Поскольку количество пациентов с подтвержденной ДСПН было предположительно очень низким, это исследование не дает никакой информации по очень важному вопросу, может ли лечение бенфотиамином обеспечить улучшение при ДСПН или замедлит ее прогрессирование.

Авторы отмечают, что в предыдущих исследованиях с использованием бенфотиамин не было показано его влияние на нервную проводимость. Однако в исследовании Stracke et al., которое упоминается авторами, было зафиксировано улучшение нервной проводимости по малоберцовому моторному нерву у больных СД с ДСПН.

Следующим недостатком этой публикации является отсутствие результатов ИТТ-анализа, который подтвердили бы данные, полученные в РР-популяции, а также изначально установленной клинически значимой разницы между двумя изучаемыми группами по скорости нервной проводимости по малоберцовому моторному нерву.

Завершившееся недавно 4-летнее рандомизированное клиническое исследование показало, что прогрессирование ДСПН даже в группе плацебо является достаточно медленным. А для подтверждения эффективности препарата в лечении ДСПН исследование



D. Ziegler

должно продемонстрировать клинически значимое неврологическое улучшение. К сожалению, Fraser et al. не имели возможности показать существенную степень улучшения у пациентов с практически нормальной функцией нервов.

В названии статьи говорится о «добавке бенфотиамин», однако применявшаяся в исследовании доза (300 мг/сут) была значительно выше, чем рекомендуемая дневная норма тиамин для взрослого человека (1,4 мг/сут). Таким образом, это все-таки была фармакотерапия, а не прием витаминной добавки.

Наконец, насколько можно судить по статье, у обследованных больных не было хронического воспаления. Можно было предвидеть, что прием бенфотиамин не повлияет на маркеры воспаления.

Таким образом, двухлетнее лечение бенфотиамином пациентов без признаков нейропатии и воспаления не привело к значимым различиям с группой плацебо по показателям функции нервов или маркерам воспаления. Только исследования с адекватным дизайном и конечными точками могут оценить положительное влияние бенфотиамин на нервную дисфункцию при ДСПН.

Результаты экспериментальных исследований

В завершение приведем результаты трех экспериментальных исследований, опубликованных в этом году, которые позволяют говорить о бенфотиамин как об эффективном средстве для лечения диабетических осложнений.

X.J. Sun et al. показали, что высокие уровни глюкозы повышают продукцию β-амилоида эмбриональными клетками (HEK293), в то время как применение бенфотиамин предупреждает это повышение.

Немецкие ученые под руководством A. Stirban установили, что бенфотиамин предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции, индуцированной курением, у здоровых добровольцев.

И наконец, D.A. Fraser et al. обнаружили, что бенфотиамин повышает окисление глюкозы и снижает экспрессию НАДФ-Н-оксидазы 4 типа как при нормальном, так и при повышенном уровне глюкозы. По их мнению, полученные результаты могут быть клинически значимыми для больных СД 2 типа, при котором повышение исходно сниженного окисления глюкозы и митохондриального потенциала является желаемой целью.

В Украине бенфотиамин представлен препаратами компании «Верваг Фарма» Мильгамма® таблетки и Бенфогамма® 300. Одна таблетка Мильгаммы содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин гидрохлорида. Мильгамма® таблетки назначаются от 1 до 3 таблеток в сутки, рекомендуется при впервые выявленном СД без сопутствующих осложнений. При средней и тяжелой степени диабетической полинейропатии, наличии у пациента кардиоваскулярных событий в анамнезе рекомендуется назначение препарата Бенфогамма® 300, содержащего в одной таблетке 300 мг бенфотиамин. Бенфогамма® назначается по 1 таблетке в сутки в течение трех недель с возможностью дальнейшего продолжения лечения.

Подготовила Наталья Мищенко

3