

УДК 616.379-008.64: 616.13

СЕРГІЄНКО В.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

БЕНФОТІАМІН І АЛЬФА-ЛІПОЄВА КИСЛОТА В ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Резюме. Проведено аналіз сучасних поглядів щодо механізмів дії жиророзчинної форми вітаміну В₁ (бенфотіаміну) і α -ліпоєвої кислоти, зокрема особливостей їх впливу на стан вуглеводного і ліпідного обміну, функцію ендотелію, гемодинамічних параметрів, жорсткості судин при серцево-судинних захворюваннях, кардіоваскулярній автономній нейропатії при цукровому діабеті 2-го типу. Результати експериментальних, рандомізованих та власних досліджень підтверджують доцільність комбінованого призначення бенфотіаміну і α -ліпоєвої кислоти з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, зокрема кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, бенфотіамін, α -ліпоєва кислота, лікування.

Хронічні ускладнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу є результатом взаємодії численних метаболічних (серед яких чільне місце належить гіперінсулінемії (ГІ) і/або інсуліновій резистентності (ІР) і хронічній гіперглікемії), генетичних, а також ряду чинників зовнішнього середовища. Приєднання й розвиток діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії (ДКВН) є насамперед наслідком метаболічних та гемореологічних порушень. Одним з основних шляхів патогенетичного лікування ДКВН є корекція ГІ (ендо-, екзогенної), ІР, гіперглікемії, що сприяють порушенням метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посиленню неферментативного глікування білків, гіпоксії тканин, гіперпродукції інсуліноподібних та інших чинників росту на фоні інших порушень обміну вуглеводів, ліпідів, білків, вітамінів та коферментів, гемодинамічних та інших властивостей крові тощо [2, 5, 17, 49]. Патогенетичне лікування ДКВН включає використання антиоксидантів, і в першу чергу α -ліпоєвої кислоти (α -ЛК); вітамінів, і в першу чергу жиророзчинного вітаміну В₁; інгібіторів альдозоредуктази; замісну терапію міоїнозитолом; використання аміногуанідину; замісну терапію чинниками росту; використання вазодилаторів; імуноглобуліну; призначення γ -лінолевої кислоти, ацетил-L-карнітину [7, 13–16, 38, 39, 49].

Вітамін В₁ знаходиться в організмі у трьох різних формах фосфорних ефірів: тіамінмонофосфату, тіамінпірофосфату (ТПФ) і тіамінтрифосфату (ТТФ). Взаємодія тіаміну з ТТФ сприяє утворенню метаболічно-

активної форми коферменту. Вітамін В₁ всмоктується в клубовій та порожній кишці за допомогою тіамінового транспортеру-1 (ТНТР-1) і тіамінового транспортеру-2 (ТНТР-2), що відповідають за засвоєння молекули клітинами. У фармакологічних дозах вітамін В₁ також може всмоктуватись в тонкому кишечнику завдяки пасивній дифузії. Більшість тіаміну (~80–90 %) транспортується у вигляді ТТФ в еритроцити; ~80 % внутрішньоклітинного тіаміну знаходиться в фосфорильованій формі, а найбільш високі концентрації вітаміну В₁ виявлено в мозку, скелетних м'язях, міокарді, печінці та нирках. Тіамін необхідний для метаболізму ліпідів, амінокислот і вуглеводів, а також активації іонних каналів у мембранах нервових клітин, продукції пентоз, відновленої форми НАДФ; є коферментом піруват-, α -кетоглютаратдегідрогеназного комплексу, транскетолази (ТК); ферментом, що обмежує швидкість зворотнього ланцюга неокисної стадії гексозомонофосфатного (ГМФ) шунта; коферментом розгалужених ланцюгів α -кетодегідрогеназного комплексу; необхідний для катаболізму амінокислот із розгалуженим ланцюгом (валіну, лейцину, ізолейцину); ацил-КоА-дегідрогенази [47]. Добова потреба в тіаміні становить 1,2 мг/добу для дорослих чоловіків; 1,1 мг/добу для дорослих жінок і 1,4 мг/добу під час вагітності та лактації [47]. Дефіцит вітаміну В₁ діагностується у ви-

© Сергієнко В.О., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

падках збільшення активності транскеталази $\geq 15\%$ при інкубації з екзогенним ТПФ [41].

Існує достатньо результатів експериментальних та клінічних досліджень, що дозволяють припустити, що ГІ, ІР, хронічна гіперглікемія при ЦД 2-го типу негативно впливають на метаболізм тіаміну, зокрема внаслідок пригнічення функціонального стану ТНТН-1 і ТНТН-2, які відповідають за зворотне всмоктування вітаміну в проксимальних каналцях нирок; активності ТК, що може призвести до накопичення інтермедіатів початкових стадій гліколізу (гліцеральдегід-3-фосфату (ГА-3-Ф), фруктозо-6-фосфату (Ф-6-Ф) і дигідроксиацетон-фосфату (ДГА-Ф)) [20, 25, 28, 31, 32, 41]. Накопичення інтермедіатів в умовах хронічної гіперглікемії посилює продукцію вільних радикалів у мітохондріях, що супроводжується пригніченням активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (ГД-3-ФДГ) [22, 25]. Збільшення концентрації ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і ДГА-Ф може ініціювати індуковані гіперглікемією метаболічні шляхи, які сприяють приєднанню судинних ушкоджень, у тому числі активації протеїнкінази С (ПКС), акумуляції кінцевих продуктів глікування (КПГ), активації шляху біосинтезу гексозаміну, дикарбонільних сполук [25, 29, 40, 41, 43]. Посилення активності ПКС збільшує проникність судин, активує чинник росту ендотелію судин і проковує процеси тромбоутворення в судинах унаслідок гіперекспресії інгібітору активатора плазміногену (ІАП) 1 [40, 41]. Активація рецепторів КПГ (РКПГ), верифікована на ендотеліоцитах клубочків, кардіоміоцитів, перицитів і подоцитів, стимулює передачу пострецепторних сигналів, формування внутрішньоклітинних активних форм O_2 і гальмує експресію гена, що призводить до пошкодження функціонально-структурного стану судин [29, 41]. Активація РКПГ в клубочках нирок збільшує експресію чинника росту, що сприяє розширенню клітин мезангіуму, некрозу тканини клубочків, приєднанню і прогресуванню нефропатії [23, 41, 50]. Активація шляху дикарбонільних сполук супроводжується подальшим стимулюванням утворення КПГ, що також пов'язано з приєднанням діабетичної нефропатії і порушеннями функціонально-структурного стану кардіоміоцитів [35, 41]. Активація ГМФ-шунта збільшує експресію ІАП-1 і трансформуючого чинника росту β_1 , що сприяє подальшому опосередкованому гіперглікемією пошкодженню судин [40]. Отже, важливе значення в розвитку судинних захворювань при ЦД, ймовірно, належить патофізіологічним наслідкам пригнічення активності ТК і накопичення ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і ДГА-Ф.

Рівень тіаміну в плазмі крові негативно корелює з концентрацією розчинної молекули адгезії судин-1 (sVCAM-1), маркера ендотеліальної дисфункції клітин [32]; корелює з вмістом циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників (ЕКП), які необхідні для синтезу ендотеліальної тканини. Зменшення концентрації ЕКП при ЦД може бути однією з причин розвитку мікро-і макросудинних захворювань [35]. Продемонстровано, що у хворих на ЦД 2-го типу спостерігалась

більш низька концентрація циркулюючих ЕКП порівняно з контрольною групою [22]. Збільшення вмісту тіаміну в раціоні харчування пацієнтів із ЦД 2-го типу супроводжувалось вірогідною кореляцією з більш високим рівнем циркулюючих ЕКП і зниженням показників ригідності плечової артерії [22]. Моделювання стрептозотоцинового діабету (СТД) у щурів і мишей супроводжувалось виразним збільшенням екскреції тіаміну із сечею, зменшенням на 48–69 % вмісту вітаміну V_1 в крові [33]. Важливо відзначити, що у щурів із СТД, незважаючи на зниження рівня тіаміну в крові, пригнічення ТК-активності, не верифіковано «клінічних» ознак дефіциту вітаміну V_1 . Окрім цього, продемонстровано, що активність ТК в клубочках нирок на 24–29 % нижча, ніж у контрольній групі, що, ймовірно, пояснюється зниженням співвідношення концентрації рибозо-5-фосфату (Р-5-Ф)/гліцеральдегід-3-фосфату (ГА-3-Ф), пригніченням функціонування ГМФ шунта [40]. Повідомляється, що концентрація тіаміну в плазмі крові та еритроцитах, а також активність ТК в червоних кров'яних тільцях у здорових осіб і пацієнтів із ЦД 2-го типу та різним ступенем альбумінурії істотно не відрізнялись, однак екскреція тіаміну була значно вищою в пацієнтів із ЦД 2-го типу (22,8 у контрольній групі та 33,5 % у хворих на ЦД 2-го типу) [28]. Порушення екскреції тіаміну (маркера фізіологічних і/або патофізіологічних змін метаболізму вітаміну V_1 у нирках) може бути результатом діабет-опосередкованого пригнічення поглинання тіаміну нирками, вторинного по відношенню до зниження експресії ТНТН-1 і ТНТН-2 у проксимальних каналцях нирок [28, 31, 32, 41]. Крім того, порушення екскреції тіаміну у хворих на ЦД позитивно корелює з концентрацією HbA1c; встановлено зв'язок між ЦД 1-го і ЦД 2-го типів з підвищенням екскреції тіаміну із сечею, а також порушеннями загального статусу метаболізму вітаміну V_1 [20, 28, 32]. Повідомляється, що рівень екскреції тіаміну у хворих на ЦД 1-го типу в 25, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу — в 15 разів вищий порівняно з контролем (2,8 для контролю проти 71,2 % для ЦД 1-го і 41,6 % — ЦД 2-го типу); нирковий кліренс тіаміну в 24 рази вищий у пацієнтів із ЦД 1-го і в 16 — у хворих на ЦД 2-го типу (3,7 мл/хв для контролю проти 86,5 мл/хв у хворих на ЦД 1-го і 59,8 мл/хв для ЦД 2-го типу). Крім того, концентрація вітаміну V_1 в плазмі крові виявилась нижчою на 76 % у пацієнтів із ЦД 1-го та на 75 % у хворих на ЦД 2-го типу. Однак у жодного пацієнта не спостерігалось клінічних ознак дефіциту вітаміну V_1 , а вміст тіаміну в еритроцитах статистично не відрізнявся від показників контрольної групи, пацієнтів із ЦД 1-го і ЦД 2-го типу [30, 32]. Збереження фізіологічного рівня тіаміну в червоних кров'яних тільцях і відсутність клінічних ознак дефіциту вітаміну V_1 , незважаючи на зменшення концентрації тіаміну в крові хворих на ЦД, ймовірно, пов'язане з підвищеною експресією ТНТН-1 і зниженням експресії транспортера фолату в еритроцити. Зменшення вмісту вітаміну V_1 в плазмі крові, що, ймовірно, є результатом пригнічення зворотного всмоктування нирками, активності ТК в клубочках ни-

рок, сітківки і периферичних нервів може призвести до пошкодження судин [25, 32, 41].

Зрозуміло, що корекція порушень статусу тіаміну повинна здійснюватись шляхом використання екзогенного вітаміну B_1 , або бенфотіаміну (монофосфату S-бензоїлтіаміну, високобіодоступних жиророзчинних похідних вітаміну B_1) [4, 40, 41]. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив призначення вітаміну B_1 , або бенфотіаміну, щодо профілактики і/або запобігання прогресуванню діабетичних судинних захворювань, зокрема діабетичної нефропатії. Повідомляється, що використання бенфотіаміну, або вітаміну B_1 , у тварин з СТД не супроводжувалось нормалізацією рівня глюкози в крові або концентрації HbA_{1c} [40, 41]. У той же час вважається, що призначення бенфотіаміну в поєднанні з інсулінотерапією може бути перспективним варіантом контролю глікемії [25]. Використання 7 мг/кг бенфотіаміну, або 70 мг/кг вітаміну B_1 , у щурів з СТД сприяло зменшенню мікроальбумінурії на 70–80 % порівняно з відсутністю вірогідних змін у контрольній групі ($p < 0,01$), причому бенфотіамін і тіамін виявились однаково ефективними в досягненні цього результату [41]. Включення тіаміну або бенфотіаміну в комплексне лікування діабетичної нефропатії сприяло зростанню активності ТК і коефіцієнту P-5-Ф/ГА-3-Ф [25, 41]. Повідомляється, що призначення хворим на ЦД 1-го типу 50 мг бенфотіаміну протягом 3 міс. не сприяло вірогідним змінам вмісту HbA_{1c} порівняно з плацебо. Однак необхідно зауважити, що в пацієнтів, які отримували бенфотіамін, концентрація HbA_{1c} становила $9,2 \pm 0,5 \%$, а в групі плацебо — $8,8 \pm 0,5 \%$, що, можливо, є причиною мінливості отриманих результатів [28, 20, 32]. Використання бенфотіаміну (300 мг тричі на добу протягом 12 тижнів) у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з показниками добової екскреції альбуміну (ДЕА) 15–300 мг/24 год сприяло покращенню параметрів метаболізму вітаміну B_1 , однак не виявляло вірогідного впливу на ДЕА або концентрацію молекули ураження нирок КІМ-1 (маркера ураження ниркових каналців). Необхідно зауважити, що методологічний підхід до дослідження, зокрема вірогідна різниця базального рівня ДЕА (90 мг/24 год в основній групі і 97 мг/24 год в групі пацієнтів, які отримували плацебо), ймовірно, не дозволив виявити можливі позитивні ефекти бенфотіаміну [18]. Призначення хворим на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією 100 мг вітаміну B_1 тричі на добу протягом 3 міс. не впливало на стан глікемічного контролю, однак супроводжувалось вірогідним зменшенням ДЕА ($-17,7$ мг/24 год, $p < 0,001$). Автори вважають, що тіамін, ймовірно, сприяє регресу мікроальбумінурії [31]. Повідомляється, що бенфотіамін може сприяти запобіганню і/або призупиненню прогресування інших судинних захворювань, у тому числі діабетичної кардіоміопатії і ретинопатії. Зокрема, вживання бенфотіаміну протягом 14 тижнів (100 мг/кг/добу) діабетичними мишами супроводжувалось нормалізацією порушень гомеостазу Ca^{2+} і механічної роботи кардіоміоцитів [35]. Використання

тіаміну при СТД у щурів сприяло майже повній нормалізації показників значної гіперекспресії мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), маркера серцевої недостатності; запобігало приєднанню фіброзу міокарда [40]. Бенфотіамін або тіамін можуть сприяти відновленню активності ТК, зменшенню активності ПКС та ГМФ-шунта, а також вмісту дикарбонільних сполук, КПП і ІАП-1 [41, 40, 33]. Регрес пошкоджень функціонально-структурного стану ЕТЦ клубочків нирок, подцитів і перицитів сприяє відновленню їх функцій, зниженню мікроальбумінурії [27, 31, 36].

З метою досягнення тривалого терапевтичного ефекту необхідно проводити фармакологічну корекцію препаратами, що здатні підвищувати концентрацію тіаміну в клітинах. Даний ефект забезпечується бенфотіаміном — жиророзчинним похідним тіаміну. Широкий терапевтичний потенціал бенфотіаміну дозволяє ефективно використовувати препарати, що містять жиророзчинні похідні тіаміну, з метою регуляції активності вільнорадикальних процесів; корекції дисфункції ендотелію при ССЗ; стабілізації клінічного та антиоксидантного ефектів. Бенфотіамін, сприяючи підвищенню активності ТК, перешкоджає активації патофізіологічних механізмів шляхом переорієнтації напрямку метаболізму Ф-6-Ф і ГА-3-Ф. Бенфотіамін здатний сприяти корекції нейронального й судинного дефіциту за допомогою процесів, які відбуваються за участю NO, що має значний терапевтичний потенціал для лікування ССЗ [12, 21]. Бенфотіамін серед безлічі вітамінних комплексів, представлених на сьогодні в Україні, містять препарати Бенфогама® 300 і Мільгама® таблетки (виробництва німецької фармацевтичної компанії «Вьорваг Фарма»). Завдяки своїм фармакокінетичним особливостям Бенфогама® 300 і Мільгама® таблетки неодноразово довели ефективність у ряді багаточисельних клінічних досліджень [6, 8, 9, 19, 34].

Широкий терапевтичний потенціал відзначений у α -ЛК (наприклад, Тіогама®, «Вьорваг Фарма», Німеччина), яка впливає на енергетичний метаболізм і редуцію окисного стресу, що зумовлює патогенетичну обґрунтованість для використання цього фармакологічного агента [12, 24, 37, 42]. В зв'язку з цим виник інтерес до результатів найбільш тривалого дослідження в галузі лікування діабетичної полінейропатії — NATHAN-1 [10, 11]. Особливо слід звернути увагу на тривалий термін спостереження — 4 роки, велику кількість включених у дослідження пацієнтів — 460 хворих і діапазон обстеження, що включав клінічні та нейрофізіологічні методи. Пацієнти із ЦД та діабетичною полінейропатією (ДПН) перорально отримували α -ЛК в галеновій формі або плацебо. Насамперед необхідно звернути увагу на те, що лікування α -ЛК призводило до зменшення вираженості неврологічного дефіциту, особливо функції дрібних нервових волокон і рухових нервів. Встановлено, що α -ЛК не виявляла статистично вірогідного профілактичного впливу на перебіг ДПН, однак її застосування призводило до істотного поліпшення функції нервів і зменшення неврологічного дефіциту, тобто α -ЛК є фармакологічним

агентом не профілактичної, а лікувальної дії. Виявлено безпечність і відсутність серйозних кардіоваскулярних і цереброваскулярних побічних ефектів при призначенні α -ЛК порівняно з плацебо. Отже, результати NATHAN-1 обумовлюють доцільність широкого застосування α -ЛК в лікуванні пацієнтів із ДПН насамперед із метою зменшення вираженості неврологічного дефіциту в даній категорії хворих [10, 11].

Механізм дії α -ЛК остаточно не з'ясований, однак особливої уваги заслуговують дві гіпотези. По-перше, α -ЛК викликає феномен дозозалежного розростання відростків культивованих клітин нейробластоми. Зміни у плинності мембрани, що опосередковані через сульфгідрильні групи α -ЛК, вважаються причиною цього ефекту. Це підтверджують наступні результати ряду досліджень, зокрема, експериментальна нейропатія, індукована акриламідом, супроводжується значним пригніченням вищевказаного феномену розростання; приєднання і/або прогресування експериментальної дистальної нейропатії багато в чому зумовлене зменшенням в аксонах вмісту речовин, що вміщують сульфгідрильні групи (зокрема, глутатіону); α -ЛК *in vivo* та *in vitro* сприяє посиленню процесів спонтанного розростання і покращенню структурно-функціонального стану мембран нервових закінчень; призначення α -ЛК стимулює регенерацію нервових закінчень при частковій денервації, а також при експериментальній нейропатії, індукованій гексакарбонном. Другим і, напевно, найбільш ймовірним механізмом є здатність α -ЛК функціонувати в ролі радикального зв'язувача («очищувача»). На користь цього припущення свідчать наступні факти: антиоксидантна (очисна, «зв'язуюча») активність у хворих на ЦД 2-го типу пригнічена; збільшення вмісту вільних радикалів з одночасним порушенням показників гемостазу, пов'язаних з ушкодженням ендотелію, спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією; моделювання діабетичної нейропатії супроводжується аналогічними змінами в сідничному нерві; глутатіон, пробукол, α -токоферол і α -ЛК запобігають пригніченню моторної і сенсорної нервової провідності, порушенням мікроциркуляції в нервовій тканині при експериментальній діабетичній нейропатії; ліпофільні вільнорадикальні зв'язувачі («очищувачі»), такі як α -ЛК або пробукол, ефективніші, ніж гідрофільні, зокрема глутатіон; α -ЛК сприяє дозозалежній нормалізації швидкості проведення нервового імпульсу, кровотоку в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону при експериментальній діабетичній нейропатії. Отримані результати свідчать про те, що одним із найбільш імовірних механізмів покращення нейроваскулярних показників є посилення вільнорадикально-зв'язуючої активності [11, 44, 48].

Великого значення на сьогодні набуває використання в лікуванні діабетичних ангіонейропатій комбінації тіаміну і α -ЛК. Зокрема, продемонстровано, що призначення бенфотіаміну і α -ЛК хворим на ЦД 1-го типу супроводжувалось нормалізацією гіперглікемії, а протягом 4 тижнів сприяло нормалізації активності протастаклінсинтази, пригніченої при ЦД; збільшен-

ню у 2–3 рази активності ТК в моноцитах [29]. Нами обстежено 76 хворих на ЦД 2-го типу із верифікованою ДКВН у віці 50–59 років, тривалістю захворювання 2–6 років, показниками HbA_{1c} $7,1 \pm 0,5$ %. ДКВН діагностували згідно з [1, 26]. Пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДКВН розподіляли на чотири групи: пацієнти групи А отримували традиційну цукрознижуючу терапію ($n = 15$, контроль); пацієнтам групи В ($n = 12$), окрім традиційної цукрознижуючої терапії, призначали бенфотіамін 300 мг/добу; хворим групи С ($n = 18$) — 600 мг/добу α -ЛК; групи D ($n = 15$) — 300 мг/добу бенфотіаміну в поєднанні з 600 мг/добу α -ЛК. Тривалість терапії становила 3 місяці.

Результати ЕКГ аналізували за допомогою 12-канального електрокардіографа «ЮКАРД-200» (UTAS, Україна); проводили аналіз показників векторкардіографії; аналізували результати добового моніторингу АТ (ДМАТ) (монітор АТ АВРМ-04 Meditech, Угорщина); холтер-ЕКГ, в тому числі довготривалої варіабельності ритму серця (ЕКГ ЕС-3Н (Labtech, Угорщина)); ехокардіографії (апарат Siemens Sonoline Versa Plus). З метою оцінки пружно-еластичних властивостей артерій протягом доби, активного і пасивного періодів доби застосовували метод осцилометрії за допомогою TensioMed™ Arteriograph 24 (Угорщина). Визначали індекс аугментації в аорті, індекс аугментації плечової артерії, швидкість поширення пульсової хвилі в аорті, амбулаторний індекс жорсткості артерій, параметри ДМАТ. Концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) в крові визначали за допомогою тест-набору Immunotech Insulin IRMA (Чехія); лептину — тест-наборів Immunotech Leptin (Чехія); чинника некрозу пухлини α (ЧНП- α) — імуноферментних тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Росія); високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) — імуноферментних тест-систем фірми DRG (США); N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду NT-проBNP — наборів фірми Biomedica (Австрія) з використанням методу твердофазного ензимозв'язаного аналізу (ELISA). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС) і фракцій холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) і триацилгліцеринів (ТГ) в крові. Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми Human (Німеччина) на напівавтоматичному аналізаторі HUMALYZER 2000. Статистичний аналіз: ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0). Робота проведена згідно з принципами Гельсінської декларації.

У результаті проведених досліджень встановлено, що показники концентрації HbA_{1c} в крові обстежених хворих на ЦД 2-го типу із ДКВН до, а також після завершення курсу лікування вірогідно значуще не відрізнялись ($p > 0,05$). Призначення бенфотіаміну хворим на ЦД 2-го типу з ДКВН не супроводжувалось вірогідними змінами вмісту ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ, ЗХС і лептину ($p > 0,05$), у той же час сприяло вірогідному зменшенню концентрації ІРІ ($p < 0,05$). Використання в комплексній терапії хворих на ЦД 2-го

типу бенфотіаміну сприяло вірогідному зменшенню концентрації hsCRP ($-13,3 \pm 2,1 \%$, $p < 0,05$) і ЧНП- α ($-10,2 \pm 1,6 \%$, $p < 0,05$), однак призначення α -ЛК супроводжувалось більш вірогідним зниженням цих показників ($-15,2 \pm 1,9 \%$, $p < 0,01$ та $-14,7 \pm 1,8 \%$, $p < 0,1$). Призначення α -ЛК сприяло виразному вірогідному зменшенню вмісту ХСЛПНЩ ($p < 0,05$), ЗХС ($p < 0,05$), концентрації ІРІ ($p < 0,01$) і лептину ($p < 0,01$), підвищенню вмісту ХСЛПВЩ ($p < 0,01$). Комбіноване використання бенфотіаміну і α -ЛК супроводжувалось більш виразним зменшенням концентрації ХСЛПНЩ ($p < 0,01$) і ЗХС ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою; ЗХС ($p < 0,05$) і ХСЛПНЩ ($p < 0,001$) порівняно з результатами, отриманими в групі В; ІРІ ($p < 0,1$) порівняно з контрольною групою і $p < 0,01$ — по відношенню до показників терапії бенфотіаміном; лептину ($p < 0,001$) по відношенню до показників контрольної групи та групи В; hsCRP ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою і $p < 0,01$ — групою В; ЧНП- α ($p < 0,001$) по відношенню до контрольної групи і $p < 0,01$ — по відношенню до терапії бенфотіаміном; NT-proBNP ($p < 0,001$) по відношенню до показників контрольної групи і $p < 0,01$ — по відношенню до показників терапії бенфотіаміном; значно більш виразним збільшенням концентрації ХСЛПВЩ ($p < 0,001$) — по відношенню до показників контрольної групи та групи В; статистично вірогідним покращенням показників добової ригідності артерій.

Нами раніше повідомлялось, що комбіноване призначення хворим на ЦД 2-го типу із ДКВН бенфотіаміну і α -ЛК протягом 3 міс. супроводжувалось більш вираженим збільшенням концентрації відновленого глутатіону ($p < 0,01$), активності глутатіонпероксидази ($p < 0,05$); більш виразним пригніченням ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів; зменшенням вмісту малонового діальдегіду (порівняно з результатами, отриманими в контрольній групі, а також у групі хворих на ЦД 2-го типу з ДКВН, що знаходились на традиційній терапії). Отже, комбінована терапія α -ЛК і бенфотіаміном у хворих на ЦД 2-го типу з ДКВН протягом 3 міс. супроводжувалась більш позитивним терапевтичним ефектом, вираженим впливом на антиоксидантний стан і агрегацію тромбоцитів [3, 5, 45, 46]. Крім того, комбіноване призначення хворим на ЦД 1-го типу із ДПН бенфотіаміну і α -ЛК протягом 2 міс. сприяло зменшенню інтенсивності болю в нижніх кінцівках на 65 %; парестезій (-71 %); покращенню больової (+46 %), тактильної (+59 %), температурної (+51 %) та вібраційної (+58 %) чутливості. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованого призначення α -ЛК і бенфотіаміну не пов'язана з покращенням компенсації ЦД 2-го типу, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на перебіг ДКВН у хворих на ЦД 2-го типу і дозволяють зробити такі висновки. Призначення бенфотіаміну хворим на ЦД 2-го типу з ДКВН суттєво не впливає на показники ліпідного обміну та концентрацію лептину, проте сприяє вірогідно значущому зменшенню прозапальних цитокінів та вмісту ІРІ. Використання в

комплексній терапії хворих на ЦД 2-го типу та ДКВН α -ЛК сприяє більш виразному вірогідно значущому антиатерогенному впливу, а саме зменшенню вмісту ЗХС, ХСЛПНЩ, підвищенню вмісту ХСЛПВЩ; зменшенню концентрації ІРІ, лептину, hsCRP і ЧНП- α . Комбіноване використання бенфотіаміну та α -ЛК у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу і ДКВН супроводжується більш значимим зменшенням концентрації ЗХС, ХСЛПНЩ, ІРІ, hsCRP, ЧНП- α та збільшенням ХСЛПВЩ по відношенню до монотерапії даними препаратами. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії бенфотіаміном і α -ЛК не має зв'язку з покращенням компенсації ЦД 2-го типу в хворих із ДКВН, а є результатом безпосереднього впливу фармакологічних агентів на досліджувані показники метаболізму. Вважається доцільним проведення подальших досліджень, скерованих на з'ясування особливостей впливу бенфотіаміну та α -ліпоевої кислоти на динаміку показників автономних серцево-судинних тестів, добового моніторингу ЕКГ, артеріального тиску, добового моніторингу параметрів ригідності артерій у хворих на ЦД 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією.

Список літератури

1. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: лікування і профілактика: метод. рекомендації / Укл. О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко. — К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2011. — 22 с.
2. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Диабетическая полинейропатия: патофизиология, клинические проявления, принципы лечения. В: Избранные лекции по эндокринологии. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 58-90.
3. Бенфотіамін і альфа-ліпоева кислота в лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу / В.О. Сергієнко, В.Б. Сегін, Самір Ажмі, О.О. Сергієнко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 3(43). — С. 35-40.
4. Бенфотіамин в лечении диабетической полинейропатии (BENDIP study) // Медицинский вестник. — 2008. — № 36–37. — С. 463-464.
5. Влияние длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных высших жирных кислот, бенфотиамин и α -липовоевой кислоты на некоторые показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией / В.А. Сергиенко, В.Б. Сегин, Ажми Самир, А.А. Сергиенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 11. — С. 54-58.
6. Войтенко Г.Н. Бенфотиамин в лечении диабетических нейропатий / Г.Н. Войтенко, М.И. Наумова, А.М. Приступок // Український медичний альманах: наук.-практ. журн. — 2011. — Т. 14, № 2 (додаток). — С. 18-19.
7. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения / А.А. Воробьева // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 11. — С. 23-25.
8. Левин О.С. Применение бенфотиамин в лечении диабетической нейропатии / О.С. Левин // Трудный пациент. — 2009. — № 6–7. — С. 19-24.

9. Левин О.С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии / О.С. Левин // *Клиницист*. — 2013. — № 3. — С. 54-62.
10. Маньковский Б.Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорно-моторной диабетической нейропатии / Б.Н. Маньковский // *Ліки України*. — 2009. — № 2(128). — С. 63-66.
11. Маньковский Б.Н. Лечение диабетической полинейропатии: какова доказательная база? / Б.Н. Маньковский // *Ліки України*. — 2011. — № 10(156). — С. 30-33.
12. Мурашко Н.К. Бенфотиамин — новый путь коррекции эндотелиальной дисфункции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Н.К. Мурашко, П.П. Кравчун // *Ліки України*. — 2009. — № 5(131). — С. 87-91.
13. Орлик О.С. Ефективність застосування збалансованого комплексу вітамінів групи В у лікуванні диабетичної полінейропатії / О.С. Орлик, Б.М. Маньковський // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2012. — № 4. — С. 46-48.
14. Сергієнко В.О. Дисліппротеїнемія при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко // *Журнал НАМН України*. — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 205-216.
15. Сергієнко В.О. Кардіо- і нейропротекція при автономній нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані) / В.О. Сергієнко // *Проблеми ендокринної патології*. — 2012. — № 3. — С. 125-137.
16. Сергієнко В.О. Довголанцюгові W-3 поліненасичені вищі жирні кислоти, статини, бенфотіамін і альфа-ліпоєва кислота в лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, Б.М. Маньковський // *Журнал НАМН України*. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 57-64.
17. Скрипник Н.В. Особливості патогенезу та лікування диабетичної автономної нейропатії (огляд літератури) / Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, О.М. Дідушко // *Ліки України*. — 2012. — № 2(158). — С. 6-14.
18. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy / A. Alkhalaf, A. Klooster, W. van Oeveren [et al.] // *Diab. Care*. — 2010. — Vol. 33, № 6. — P. 1598-1601.
19. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) / E. Haupt, H. Ledermann, W. Köpcke // *Intern. J. Clin. Pharmacol. Therap.* — 2005. — Vol. 43, № 2. — P. 71-77.
20. Blood thiamine and its phosphate esters as measured by high-performance liquid chromatography: levels and associations in diabetes mellitus patients with varying degrees of microalbuminuria / O.S. Al-Attas, N.M. Al-Daghri, A.A. Alfadda [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* — 2012. — Vol. 35, № 5. — P. 951-956.
21. Bril V. Treatments for DN / V. Bril // *J. Periph. Nerv. Syst.* — 2012. — Vol. 2, № 1. — P. 22-27.
22. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes / C.Y. Wong, J. Qiuwaxi, H. Chen [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 1421-1427.
23. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets / A.M. Vincent, B. Calabek, L. Roberts, E.L. Feldman // *Handbook of clinical neurology*. — 2013. — Vol. 115, chapter 33. — P. 591-606.
24. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments / B.C. Callaghan, H.T. Cheng, C.L. Stables [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2012. — Vol. 11, № 2. — P. 521-534.
25. Detection of transketolase in bone marrow-derived insulin-producing cells: benfotiamine enhances insulin synthesis and glucose metabolism / S.Y. Oh, R.P. Witek, S.H. Bae [et al.] // *Stem. Cells Dev.* — 2009. — Vol. 18, № 1. — P. 37-46.
26. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / S. Tesfaye, A.J.M. Boulton, P.J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 10. — P. 2285-2293.
27. Different apoptotic responses of human and bovine pericytes to fluctuating glucose levels and protective role of thiamine / E. Beltramo, E. Berrone, S. Tarallo, M. Porta // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 25, № 1. — P. 566-576.
28. Disturbance of B-vitamin status in people with type 2 diabetes in Indonesia-link to renal status, glycemic control and vascular inflammation / A. Adaikalakoteswari, N. Rabbani, S. Waspadji [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 95, № 2. — P. 415-424.
29. Du X. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes / X. Du, D. Edelstein, M. Brownlee // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51, № 7. — P. 1930-1932.
30. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes / M. Gonzalez-Ortiz, E. Martinez-Abundis, J.A. Robles-Cervantes [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2011. — Vol. 50, № 1. — P. 145-149.
31. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomized, double-blind placebo-controlled pilot study / N. Rabbani, S.S. Alam, J.R. Larkin [et al.] // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 2. — P. 208-212.
32. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease / P.J. Thornalley, R. Babaei, H. Al Ali [et al.] // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50, № 4. — P. 2164-2170.
33. Increased protein damage in renal glomeruli, retina, nerve, plasma and urine and its prevention by thiamine and benfotiamine therapy in a rat model of diabetes / N. Karachalias, R. Babaei-Jadidi, N. Rabbani, P.J. Thornalley // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53, № 3. — P. 1506-1516.
34. Mahmood D. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon / D. Mahmood, B.K. Singh, M. Akhtar // *J. Pharmacy Pharmacol.* — 2009. — Vol. 61, № 9. — P. 1137-1145.
35. Moss C.J. Thiamin status and supplementation in the management of diabetes mellitus and its vascular comorbidities / C.J. Moss, S.T. Mathews // *Vitam. Miner.* — 2013, Vol. 2, Issue 2. — P. 1-6.
36. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy / M. Toyoda, B. Najafian, Y. Kim [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56, № 7. — P. 2155-2160.
37. Oxidative stress and diabetic neuropathy: current status of antioxidants / G. Negi, A. Kumar, R.P. Joshi [et al.] // *Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology*. — 2011. — Vol. 2, № 6. — P. 71-78.
38. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanism / Van Dam, M.A. Cotter, B. Bravenboer [et al.] //

Europ. J. Pharmacol. — 2013. — Vol. 719, Issues 1–3. — P. 180–186.

39. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective / R. Pop-Busui // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 434–441.

40. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by high-dose thiamine / Y. Kohda, H. Shirakawa, K. Yamane [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 459–472.

41. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine / R. Babaei-Jadidi, N. Karachalias, N. Ahmed [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 5. — P. 2110–2120.

42. Diabetic neuropathy / A.I. Vinik, M.-L. Nevoret, C. Casellini, H. Parson // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* — 2013. — Vol. 42, Issue 4. — P. 747–787.

43. Role of thiamine status and genetic variability in transketolase and other pentose phosphate cycle enzymes in the progression of diabetic nephropathy / L. Pacal, J. Tomandl, J. Svojanovsky [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26, № 5. — P. 1229–1236.

44. Said G. Diabetic neuropathy / G. Said // *Handbook of clinical neurology.* — 2013. — Vol. 115, chapter 33. — P. 579–589.

45. Serhiyenko A.A. Effects of treatment with alpha-lipoic acid and benfotiamine in Type 1 diabetic patients with peripheral

neuropathy / A.A. Serhiyenko, L.M. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48, Suppl. 1. — A352.

46. Serhiyenko A.A. Benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of type 1 diabetic patients with autonomic gastroenteropathy / A.A. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko, L.M. Serhiyenko // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, Suppl. 1. — S. 472.

47. Sriram K. Thiamine in nutrition therapy / K. Sriram, W. Manzanares, K. Josep // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 27. — № 1. — P. 41–50.

48. Tesfaye S. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy / S. Tesfaye, D. Selvarajah // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 1. — P. 8–14.

49. Vinik A.I. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? / A.I. Vinik, R.E. Maser, D. Ziegler // *Diab. Care.* — 2010. — Vol. 33, № 7. — P. 1688–1690.

50. Yagihashi S. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? / S. Yagihashi, H. Mizukami, K. Sugimoto // *J. Diab. Invest.* — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 18–32.

Отримано 10.04.14 ■

Сергиенко В.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

БЕНФОТИАМИН И АЛЬФА-ЛИПОНОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Резюме. Проведен анализ современных взглядов касательно механизмов действия жирорастворимой формы витамина B₁ (бенфотиамин) и α-липоевой кислоты, в частности особенностей их влияния на состояние углеводного и липидного обмена, функцию эндотелия, гемодинамики, жесткости сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях, кардиоваскулярной автономной нейропатии при сахарном диабете 2-го типа. Результаты экспериментальных, рандомизированных и собственных исследований подтверждают целесообразность комбинированного назначения бенфотиамин и α-липоевой кислоты с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярная нейропатия, бенфотиамин, α-липоевая кислота, лечение.

Serhiyenko V.O.

Lviv National Medical University named after Danylo Galatsky, Lviv, Ukraine

BENFOTIAMINE AND ALPHA-LIPOIC ACID IN THE TREATMENT OF DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY (REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCHES)

Summary. The analysis of current views on the mechanisms of fat-soluble form of vitamin B₁ (benfotiamine) and α-lipoic acid action, in particular features of their impact on carbohydrate and lipid metabolism, endothelial function, hemodynamics, vessel stiffness in cardiovascular diseases, cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus, was performed. The results of experimental, randomized and own studies confirmed the value of the combined administration of benfotiamine and α-lipoic acid for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, in particular cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, benfotiamine, α-lipoic acid, treatment.