

В.О. Сергієнко, В.Б. Сегін, Ажмі Самір, О.О. Сергієнко

## БЕНФОТІАМІН ТА АЛЬФА-ЛІПОЄВА КИСЛОТА У ЛІКУВАННІ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів*

### ВСТУП

Автономна нейропатія серця за цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, яка характеризується ураженням нервових волокон парасимпатичного та симпатичного відділів вегетативної нервової системи, вважається однією з провідних причин розвитку серцевих аритмій, незалежним чинником ризику серцево-судинної смерті у хворих на ЦД 2-го типу [14]. Отже, проблема профілактики та лікування діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС) є надто актуальною. Лікування нейропатії, зокрема ДАНС, має бути патогенетичним і безпечним. Патогенетичне лікування ДАНС включає раціональне харчування та фізичну активність, оптимізацію контролю глікемії; лікування дисліпидопоротейнемій, корекцію метаболічних порушень у міокарді; профілактику та лікування тромбоемболії; використання інгібіторів альдозоредуктази;  $\gamma$ -ліноленової кислоти, ацетил-L-карнітину; антиоксидантів і, в першу чергу,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти ( $\alpha$ -ЛК); препаратів довголанцюгових  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 поліненасичених вищих жирних кислот (ДЛ  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 ПНВЖК); вазодилататорів; жиророзчинного вітаміну В<sub>12</sub>; аміногуанідину; замісну терапію міоїнозитолом, чинниками росту тощо [2].

Оскільки оксидативний стрес і порушення метаболізму ДЛ  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 ПНВЖК є одними з провідних причин розвитку ДАНС, відповідно, корекція цих патогенетичних ланок має посідати провідне місце у лікуванні та профілактиці діабетичної нейропатії. Оксидативний стрес посилюється за ЦД 2-го типу, що супроводжується активацією вільнорадикального окислення, порушенням структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла та сприяє розвитку гіпоксії. Призначення фізіологічних антиоксидантів, включаючи  $\alpha$ -ЛК – потужний ліпофільний зв'язувач вільних радикалів, сприяє попередженню та сповільненню прогресування нейроваскулярних порушень, що забезпечує основу патогенетично обґрунтованого застосування  $\alpha$ -ЛК у клініці [4, 7, 19, 20].

Одночасно перспективним напрямком у лікуванні ДАНС у хворих на ЦД 2-го типу є впровадження в клінічну практику нових лікарських форм вітамінів групи В, які отримали назву "нейротропних" вітамінів. Зокрема, призначення бенфотіаміну хворим на ЦД пригнічує інтенсивність анаеробного гліколізу, утворення лактату, що у свою чергу гальмує прогресування мікросудинних ускладнень ЦД [5, 6, 12].

Мета роботи – проведення оцінки ефективності бенфотіаміну та  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 70 хворих на ЦД 2-го типу віком 50-59 років із верифікованою ДАНС, із тривалістю захворювання 2-6 років, показниками HbA<sub>1c</sub> 7,1 $\pm$ 0,5%. ДАНС діагностували згідно з [1, 8, 13]. Пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДАНС розподілили на чотири групи: пацієнти групи А (n=15, контроль) отримували традиційну цукрознижувальну терапію; пацієнтам групи В (n=12), крім традиційної цукрознижувальної терапії, призначали бенфотіамін 300 мг/добу; хворим групи С (n=18) – 600 мг/добу  $\alpha$ -ЛК; групи D (n=15) – 300 мг/добу бенфотіаміну у поєднанні з 600 мг/добу  $\alpha$ -ЛК. Тривалість терапії становила 3 місяці.

Результати ЕКГ аналізували за допомогою 12-канального електрокардіографа "ЮКАРД-200" (UTAS, Україна); проводили аналіз показників вектор-кардіографії; аналізували результати добового моніторингу АТ (монітор АТ "АВРМ-04", Meditech, Угорщина); холтер-ЕКГ, у тому числі тривалої варіативності серцевого ритму (електрокардіограф "ЕС-3Н", Labtech, Угорщина). Визначення параметрів внутрішньо-серцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічно за допомогою апарата "Siemens Sonoline Versa Plus". Концентрацію глюкози в

крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA1c – методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напівавтоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США); імунореактивного інсуліну (ІРІ) – тест-набору Immunotech Insulin IRMA (Чехія); радіоімунне визначення концентрації лептину в крові – за допомогою тест-наборів Immunotech Leptin (Чехія); вміст чинника некрозу пухлин  $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ) у крові – з використанням імуноферментних тест-систем фірми Вектор-Бест (Росія); рівня високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) у крові – імуноферментних тест-систем фірми DRG (США). 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). Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на напівавтоматичному аналізаторі HUMANLAYZER 2000.

Статистичний аналіз [3]: варіаційно-статистичний метод із використанням параметричного критерію Стюдента, непараметричного Wilcoxon, t-критерію Фішера та коефіцієнта кореляції Пірсона (ANOVA, MicroCal Origin v. 8,0). Роботу проведено згідно з принципами Гельсінської декларації.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження не виявили вірогідних відмінностей між рівнями HbA1c у крові обстежених хворих на ЦД 2-го типу із ДАНС перед

початком лікування та після завершення його курсу ( $p > 0,05$ ).

Особливості змін деяких показників метаболізму у хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС після 3-місячного курсу лікування бенфотіаміном,  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою та комбінованої терапії бенфотіаміном та  $\alpha$ -ЛК наведено в таблиці.

Як видно з результатів, наведених у таблиці та на рисунку, призначення бенфотіаміну хворим на ЦД 2-го типу з ДАНС не супроводжувалося вірогідними змінами вмісту ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ, ЗХС і лептину ( $p > 0,05$ ), у той же час сприяло вірогідному зменшенню рівня ІРІ ( $p < 0,05$ ). Використання в комплексній терапії хворих на ЦД 2-го типу і ДАНС  $\alpha$ -ЛК сприяло вираженому зменшенню вмісту ХСЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ЗХС ( $p < 0,05$ ), концентрації ІРІ ( $p < 0,01$ ) і лептину ( $p < 0,1$ ), підвищенню вмісту ХСЛПВЩ ( $p < 0,01$ ).

Використання у комплексній терапії хворих на ЦД 2-го типу бенфотіаміну сприяло вірогідному зменшенню концентрації hsCRP ( $-13,3 \pm 2,1\%$ ,  $p < 0,05$ ) і ЧНП- $\alpha$  ( $-10,2 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), проте призначення  $\alpha$ -ЛК супроводжувалося більшим зниженням даних показників ( $-15,2 \pm 1,9\%$ ,  $p < 0,01$  та  $-14,7 \pm 1,8\%$ ,  $p < 0,1$ ).

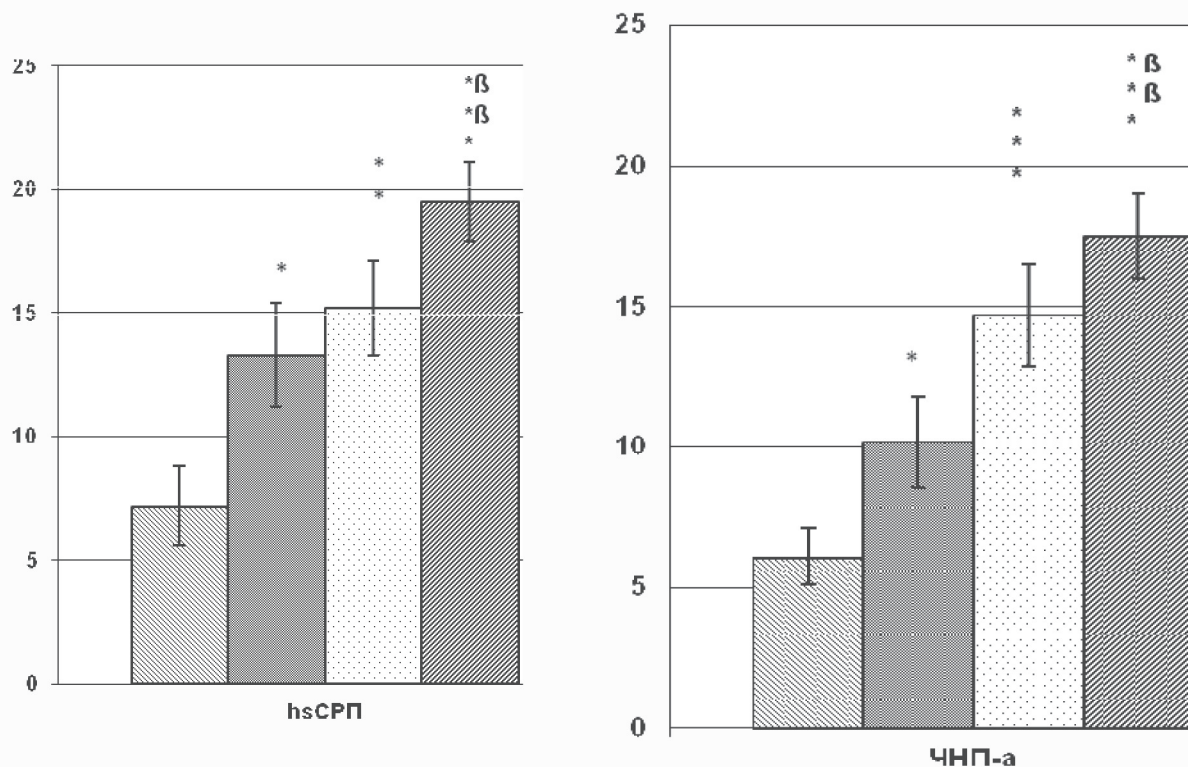
Комбіноване використання у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС бенфотіаміну та  $\alpha$ -ЛК супроводжувалося більш вираженим зменшенням концентрації ХСЛПНЩ ( $p < 0,01$ ) і ЗХС ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою; ЗХС ( $p < 0,05$ ) і ХСЛПНЩ ( $p < 0,1$ ) порівняно з результатами, отриманими у групі В; ІРІ ( $p < 0,1$ ) порівняно з контрольною групою та ( $p < 0,01$ ) – відносно показників після терапії

Таблиця

**Зміни деяких показників метаболізму у хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС після 3-місячного лікування бенфотіаміном,  $\alpha$ -ЛК і комбінованої терапії бенфотіаміном та  $\alpha$ -ЛК ( $M \pm m$ , %)**

Показники	Групи хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС (n=70)			
	А (контрольна, n=15)	В (бенфотіамін, n=12)	С ( $\alpha$ -ЛК, n=18)	Д (бенфотіамін + $\alpha$ -ЛК, n=15)
ХСЛПНЩ, ммоль/л	-8,3 $\pm$ 1,4	-7,6 $\pm$ 1,0	-14,2 $\pm$ 1,8 * <sup>BB</sup>	-17,4 $\pm$ 2,2 ** <sup>BBB</sup>
ХСЛПВЩ, ммоль/л	+4,1 $\pm$ 1,0	+5,7 $\pm$ 0,6	+7,8 $\pm$ 0,7 ** <sup>B</sup>	+9,4 $\pm$ 0,7 *** <sup>BBB</sup>
ТГ, ммоль/л	-8,3 $\pm$ 1,2	-13,3 $\pm$ 3,4	-9,3 $\pm$ 1,1	-10,6 $\pm$ 1,5
ЗХС, ммоль/л	-6,7 $\pm$ 1,0	-7,1 $\pm$ 1,2	-10,7 $\pm$ 1,3 * <sup>B</sup>	-12,2 $\pm$ 1,7 ** <sup>B</sup>
ІРІ, мкМО/мл	-6,8 $\pm$ 2,0	-12,7 $\pm$ 1,4 *	-15,9 $\pm$ 1,6 **	-19,3 $\pm$ 1,6 *** <sup>BB</sup>
Лептин, мкг/л	-7,1 $\pm$ 1,8	-6,4 $\pm$ 1,4	-16,3 $\pm$ 1,2 *** <sup>BBB</sup>	-16,1 $\pm$ 1,7 *** <sup>BBB</sup>

**Примітка:** \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,1$  відносно показників контрольної групи; <sup>B</sup>, <sup>BB</sup>, <sup>BBB</sup> –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,1$  відносно показників групи В.



**Рис.** Вплив бенфотіаміну,  $\alpha$ -ЛК, а також комбінованої терапії бенфотіаміном і  $\alpha$ -ЛК на показники концентрації hsCRP і ЧНП- $\alpha$  у крові хворих на ЦД 2-го типу з автономною нейропатією серця (% зниження від вихідного рівня): \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,1$  відносно показників контрольної групи; вв, –  $p < 0,01$  відносно показників групи В.

бенфотіаміном; лептину ( $p < 0,1$ ) відносно показників контрольної групи та групи В; hsCRP ( $p < 0,1$ ) порівняно з контрольною групою і ( $p < 0,01$ ) – групою В; ЧНП- $\alpha$  ( $p < 0,1$ ) відносно показників контрольної групи і ( $p < 0,01$ ) – відносно показників після терапії бенфотіаміном; значно помітнішим збільшенням концентрації ХСЛПВЩ: ( $p < 0,1$ ) відносно показників контрольної групи та групи В.

Відомо, що до останнього часу використовували водорозчинні форми вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну хлорид), які в терапевтичних дозах незадовільно проникали у нервову тканину та, відповідно, мали низьку ефективність. Бенфотіамін є жиророзчинною формою похідних тіаміну. Повідомляється, що біологічна активність 40 мг бенфотіаміну вища, ніж 100 мг тіаміну мононітрату. Жиророзчинний бенфотіамін вільно проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр і внутрішньоклітинно конвертується у тіамініпрофосфат (активний метаболіт багатьох похідних тіаміну). Тіамініпрофосфат як кофермент бере участь в енергетичному обміні глюкози у клітинах нервової тканини; інтенсивніше пригнічує

утворення кінцевих продуктів гіперглікування протеїнів, ніж аміногуанідин. Є дані, що призначення хворим на ЦД із полінейропатією  $\alpha$ -ЛК протягом шести тижнів супроводжувалося позитивним терапевтичним ефектом, зменшенням і/або зникненням болю в нижніх кінцівках, парестезій і поліпшенням загального стану хворих (на тлі показників вуглеводного обміну, які спостерігались перед початком лікування) [4, 10, 12].

Нами раніше повідомлялося, що комбіноване призначення хворим на ЦД 2-го типу з ДАНС бенфотіаміну та  $\alpha$ -ЛК протягом 3 місяців супроводжувалося більш вираженим збільшенням концентрації відновленого глутатіону ( $p < 0,01$ ), активності глутатіонпероксидази ( $p < 0,05$ ); зменшенням швидкості та ступеня агрегації тромбоцитів; зменшенням вмісту малонового діальдегіду (порівняно з показниками контрольної групи, а також групи хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС, які отримували традиційну терапію). Отже, комбінована терапія  $\alpha$ -ЛК і бенфотіаміном у хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС протягом 3 міс. супроводжується більш позитивним терапевтич-

ним ефектом, вираженим впливом на антиоксидантний стан та агрегацію тромбоцитів [9, 16]. Крім того, встановлено, що комбіноване призначення хворим на ЦД 1-го типу з діабетичною периферичною нейропатією бенфотіаміну та  $\alpha$ -ЛК протягом 2 міс. сприяло зменшенню інтенсивності болю в нижніх кінцівках на 65%; парестезій (-71%); поліпшенню больової (+46%), тактильної (+59%), температурної (+51%) і вібраційної (+58%) чутливості. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованого лікування  $\alpha$ -ЛК і бенфотіаміном не пов'язана з поліпшенням компенсації ЦД 2-го типу, а є результатом безпосереднього впливу фармакологічних агентів на перебіг ДАНС у хворих на ЦД 2-го типу [11, 15].

Механізм дії  $\alpha$ -ЛК остаточно не з'ясовано, проте існують принаймні дві гіпотези. По-перше,  $\alpha$ -ЛК викликає феномен дозозалежного розростання відростків культивованих клітин нейробластоми. Зміни стану мембрани, опосередковані сульфгідрильними групами  $\alpha$ -ЛК, вважаються причиною цього ефекту. Це підтверджують результати низки досліджень. Зокрема, експериментальна нейропатія, індукована акриламідом, супроводжується значним пригніченням вищевказаного феномену розростання; приєднання та/або прогресування експериментальної дистальної нейропатії багато в чому зумовлено зменшенням в аксонах вмісту речовин, що містять сульфгідрильні групи (зокрема, глутатіону);  $\alpha$ -ЛК *in vivo* та *in vitro* сприяє посиленню процесів спонтанного розростання та поліпшенню структурно-функціонального стану мембран нервових закінчень; терапія  $\alpha$ -ЛК стимулює регенерацію нервових закінчень у разі частковій денервації, а також за експериментальної нейропатії, індукованої гексакарбонем. Другим, і напевно, найбільш ймовірним механізмом є здатність  $\alpha$ -ЛК зв'язувати вільні радикали. На користь цього припущення свідчать такі результати експериментальних і клінічних досліджень: антиоксидантну (очисну, "зв'язуючу") активність у хворих на ЦД 2-го типу пригнічено; 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 у сідничному нерві; глутатіон, пробукол,  $\alpha$ -токоферол і  $\alpha$ -ЛК запобігають пригніченню моторної та сенсорної

нервової провідності, порушенням мікроциркуляції в нервовій тканині на тлі експериментальної діабетичної нейропатії; ліпофільні зв'язувачі вільних радикалів ("очишувачі"), такі як  $\alpha$ -ЛК або пробукол, ефективніші, ніж гідрофільні, зокрема, глутатіон;  $\alpha$ -ЛК сприяє дозозалежній нормалізації швидкості проведення нервового імпульсу, кровотоку в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону на тлі експериментальної діабетичної нейропатії. Отримані результати свідчать, що одним із найімовірніших механізмів поліпшення нейро-васкулярних показників є посилення активності зв'язування вільних радикалів [4, 17-19].

Вважається доцільним проведення подальших досліджень, спрямованих на вивчення особливостей впливу бенфотіаміну та  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на динаміку показників автономних серцево-судинних тестів, добового моніторингу ЕКГ, артеріального тиску.

## ВИСНОВКИ

1. Призначення бенфотіаміну хворим на ЦД 2-го типу з ДАНС суттєво не впливає на показники ліпідного обміну та концентрацію лептину, проте сприяє вірогідному зменшенню вмісту прозапальних цитокінів та ІРІ.

2. Використання у комплексній терапії хворих на ЦД 2-го типу та ДАНС  $\alpha$ -ЛК сприяє вірогідному антиатерогенному ефекту, а саме зменшенню вмісту ЗХС, ХСЛПНЩ, підвищенню вмісту ХСЛПВЩ; зменшенню концентрації ІРІ, лептину, hsCRP і ЧНП- $\alpha$ . Комбіноване використання бенфотіаміну та  $\alpha$ -ЛК у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу і ДАНС супроводжується значнішим зменшенням концентрації ЗХС, ХСЛПНЩ, ІРІ, hsCRP, ЧНП- $\alpha$  та збільшенням рівня ХСЛПВЩ порівняно з монотерапією даними препаратами.

3. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії бенфотіаміном і  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою не пов'язана з поліпшенням компенсації ЦД 2-го типу у хворих із ДАНС, а є результатом безпосереднього впливу фармакологічних агентів на досліджувані ланки метаболізму.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика: методичні рекомендації [укл.: О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко. – К., Укрмедпатентінформ МОЗ України. – 2011. – 22 с.

2. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: лікування і профілактика [ / укл.: О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко. – К., Укрмедпатентінформ МОЗ України. – 2011. – 22 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Маньковский Б.Н. Лечение диабетической полинейропатии: какова доказательная база / Б.Н. Маньковский // Ліки України. – 2011. – №10(156). – С. 30-33.
5. 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.
6. Применение препарата "Мильгамма-100" в комплексной терапии диабетической нейропатии: методические рекомендации [ / сост.: М.И. Балаболкин. – М., Управление организации медицинской помощи населению МЗ РФ. – 1997. – 18 с.
7. Сергієнко В.О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журн. НАМН України. – 2010. – Т. 16, №2. – С. 225-244.
8. Сергієнко В.О. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журн. НАМН України. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 630-650.
9. Сергієнко В.О. Бенфотіамін і альфа-ліпоева кислота в лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.О. Сергієнко, В.Б. Сегін, О.О. Сергієнко // Ендокринологія. – 2012. – Т. 17, №1 (додаток 1). – С. 103-104.
10. Сергієнко В.О. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко // Журн. НАМН України. – 2012. – Т. 18, №2. – С. 205-216.
11. Сергієнко О.О. Лікування автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу: інформаційний лист [ / укл.: О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко, В.Б. Сегін, Самір Ажмі, С.Ю. Сандурська. – К., 2012, №234 – 3 с.
12. Скрипник Н.В. Особливості патогенезу та лікування діабетичної автономної нейропатії (огляд літератури) / Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, О.М. Дідушко // Ліки України. – 2012. – №2(158). – С. 10-14.
13. 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.
14. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective / R. Pop-Busui // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, №2. – P. 434-441.
15. 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. – P. A352.
16. 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. – P. S472.
17. Serhiyenko A. Alpha-lipoic acid and nicotinamide in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients / A. Serhiyenko, V. Serhiyenko, L. Serhiyenko // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 9, Issue 1. – P. 169.
18. Serhiyenko L. Nicotinamide and alpha-lipoic acid in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients / L. Serhiyenko, A. Serhiyenko, V. Serhiyenko // Endocrine Abstracts. – 2007. – Vol. 14. – P. 61-62.
19. Vinik A.I. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? / A.I. Vinik, R.E. Maser, D. Ziegler // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, №7. – P. 1688-1690.
20. Ziegler D. Can diabetic polyneuropathy be successfully treated? / D. Ziegler // MMW Fortschr. Med. – 2010. – Vol. 152, №9. – P. 64-68.

## РЕЗЮМЕ

**Бенфотиамин и альфа-липоевая кислота в лечении автономной нейропатии сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа**  
**В.А. Сергиенко, В.Б. Сегин, Ажми Самир, А.А. Сергиенко**

Целью исследования была оценка эффективности бенфотиамина и  $\alpha$ -липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК) в лечении автономной нейропатии сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. Обследованы 70 больных СД 2-го типа с верифицированной ДАНС. Исследуемые группы были сопоставлены по возрасту и продолжительности заболевания, показателям HbA1c. Пациентов с СД 2-го типа и ДАНС распределили на четыре группы: пациенты группы А (n=15, контроль) получали традиционную сахароснижающую терапию; пациентам группы В (n=12) помимо традиционной сахароснижающей терапии назначали бенфотиамин 300 мг/сутки; больные группы С (n=18) получали 600 мг/сутки  $\alpha$ -ЛК; группы D (n=15) – 300 мг/сутки бенфотиамина в сочетании с 600 мг/сутки  $\alpha$ -ЛК. Продолжительность исследования составила три месяца. Проведенные исследования не обнаружили достоверной разницы между уровнями HbA1c в крови обследованных перед началом лечения и после его завершения. Установлено, что лечение больных СД 2-го типа и ДАНС бенфотиамином не сопровождается достоверными изменениями кон-

центрації холестерина ліпопротеїнов низкої щільності (ХСЛПНП), холестерина ліпопротеїнов високої щільності (ХСЛПВП), триацилглицеринів (ТГ), загального холестерину і лептину, але, в той же час, сприяє достовірному зменшенню вмісту імунореактивного інсуліну (ІРІ), концентрації високочувствительного С-реактивного протеїна (hsCRP) і фактора некрозу опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ). Використання  $\alpha$ -ЛК в комплексній терапії хворих СД 2-го типу і ДАНС сприяє більш суттєвому достовірному зниженню рівня ХСЛПНП, ОХС, концентрації ІРІ, лептину, hsCRP і ФНО- $\alpha$ . Комбіноване застосування в комплексному лікуванні хворих СД 2-го типу з ДАНС бенфотіаміну і  $\alpha$ -ЛК супроводжується більш значущим зниженням рівня ХСЛПНП, загального холестерину, ІРІ, hsCRP і ФНО- $\alpha$ , суттєво більшим підвищенням рівня ХСЛПВП. Отримані результати дозволяють передбачити, що ефективність комбінованої терапії бенфотіаміном і  $\alpha$ -ЛК не пов'язана з покращенням компенсації СД 2-го типу у хворих з ДАНС, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані метаболічні процеси.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, автономна нейропатія серця, бенфотіамін,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, лікування.

## SUMMARY

### **Benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus**

**V. Serhiyenko, V. Sehin, Ajmi Samir, A. Serhiyenko**

The aim of this study was to assess the efficiency of benfotiamine and  $\alpha$ -lipoic acid ( $\alpha$ -LA) in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). We have examined 70 patients with type 2 DM with established CAN. Treatment groups were sex and age-matched, there was no difference in duration of illness, HbA1c levels. Patients with type 2 DM and CAN were divided into four treatment groups: group A received traditional hypoglycemic therapy (n=15, control group), group B (n=12), in addition to traditional therapy received benfotiamine 300 mg/day; patients from group C (n=18) –  $\alpha$ -LA 600 mg/day; group D (n=15) – 300 mg/day of benfotiamine in combination with 600 mg/day  $\alpha$ -LA. Duration of the study was 3 months. As a result, no significant difference in HbA1c concentrations in the blood of patients with type 2 DM and CAN before and after treatment was found. It was established, that assignment of benfotiamine to patients with type 2 DM and CAN was not associated with significant changes in LDL, HDL, TG, total cholesterol and leptin levels, but contributes significant decrease of IRI, hsCRP and TNF- $\alpha$  concentrations. Usage of  $\alpha$ -LA in the complex treatment of patients with type 2 DM and CAN contribute to significant decrease of LDL, total cholesterol, IRI, leptin and TNF- $\alpha$  concentrations. Combined usage of benfotiamine and  $\alpha$ -LA in patients with type 2 DM and CAN is accompanied by more significant decrease of LDL, total cholesterol, IRI, hsCRP and TNF- $\alpha$  and increase of HDL concentration. Obtained results suggest that the efficacy of combined treatment with benfotiamine and  $\alpha$ -LA has no connection with the improvement of diabetes compensation, but are as result of the direct pharmacological agents effect on the investigated metabolic parameters level.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, benfotiamine,  $\alpha$ -lipoic acid, treatment.

*Дата надходження до редакції 27.04.2013 р.*