

ПРИНЦИПЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Кравчун Н. А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
admin@iper.com.ua

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛК — α -липоевая кислота
ДПН — диабетическая полинейропатия
ДР — диабетическая ретинопатия
HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин
ИР — инсулинорезистентность

РФК — реактивные формы кислорода
СД — сахарный диабет
СНП — скорость нервной проводимости
ЭД — эректильная дисфункция
NDS — Neuropathy Disability Score
TSS — Total Symptoms Score

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является самым распространенным хроническим осложнением сахарного диабета (СД). Известно, что ДПН не только существенно снижает качество жизни больных, но и обуславливает более грозные последствия заболевания — синдром диабетической стопы и ампутации конечностей. С учетом ключевой роли гипергликемии в патогенезе ДПН основным направлением в профилактике и лечении этого состояния является адекватный контроль уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Однако только достижение и поддержание компенсации углеводного обмена у больных диабетом не способно ликвидировать клинические проявления ДПН. Необходимо дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение.

ДПН является диагнозом исключения и может быть констатирована при отсутствии других причин поражения нервной системы. Основанием для постановки диагноза ДПН является наличие субъективных симптомов нейропатии (боль, жжение, онемение, парестезии), неврологического дефицита (снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов, мышечная слабость). Важным также является возможность проведения электромиографии с целью выявления нарушений электрофизиологических показателей функции нерва.

Как было уже отмечено, в основу выбора эффективных средств патогенетической терапии должны быть положены представления о механизмах развития патологического процесса. На сегодняшний день из-

вестно, что в условиях гипергликемии повышается внутриклеточная концентрация глюкозы и происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях вследствие оксидативного стресса и образование большого количества свободных радикалов. В результате этого повышается концентрация промежуточных продуктов гликолиза и включаются альтернативные пути метаболизма глюкозы (полиоловый и гексозаминовый пути, активация протеинкиназы С и неферментного гликозилирования). Активация указанных путей метаболизма глюкозы сопровождается увеличением содержания сорбитола, диацилглицерола гексозаминов, конечных продуктов гликозилирования, оказывающих повреждающее действие на нервные волокна. Пентозофосфатный путь утилизации глюкозы у больных СД недостаточно эффективен из-за функциональной недостаточности фермента транскетотазы, обусловленной низким содержанием в цитозоле его кофермента — тиамин. Следовательно, патогенез ДПН имеет два потенциально эффективных направления патогенетической терапии:

— воздействие на выраженность оксидативного стресса, индуцированного гипергликемией с помощью антиоксидантов (препаратов α -липоевой кислоты (АЛК)), что будет способствовать повышению активности ферментов в митохондриях и усилению гликолиза;

— восстановление активности транскетотазы с помощью препаратов тиамин, что обеспечит повышение эффективности пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы и уменьшение альтернативных путей, сопровождающихся повреждением нервных волокон.

Лечение ДПН 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, ак-

тивирует транскетотазу, подавляет образование продуктов неферментного гликозилирования и уменьшает выраженность оксидативного стресса, является комбинация АЛК и бенфотиамин.

Эффективность комбинации АЛК и бенфотиамин у больных СД 1 типа в отношении нормализации уровней маркеров оксидативного стресса и других показателей, отражающих скорость прогрессирования диабетических осложнений, была показана в исследованиях Х. Du et al. (2008). Бенфотиамин (Бенфогамма, «Верваг Фарма», Германия) назначали в дозе 300 мг 2 раза в сутки, АЛК (Тиогамма, «Верваг Фарма», Германия) — 600 мг 2 раза в сутки. Курс лечения составил 28 дней. В ходе исследования изучали динамику уровня конечных продуктов гликозилирования в эндотелиальных клетках, ангиопоэтин-2, активность гексозаминового пути обмена глюкозы (по уровню N-ацетилглюкозаминмодифицированного белка в циркулирующих моноцитах) и содержание антиатерогенного медиатора (6-кето-простагландин F1 α). После проведенного лечения было отмечено повышение активности транскетотазы в 2–3 раза, нормализация уровня ангиопоэтин-2, уменьшение активности гексозаминового пути обмена глюкозы на 40 % и нормализация уровня 6-кето-простагландин F1 α . Авторами сделан вывод о целесообразности применения комбинации бенфотиамин и АЛК с целью профилактики и лечения осложнений СД, обусловленных в том числе такими механизмами как неэнзиматическое гликозилирование и оксидативный стресс.

По данным сложноструктурированного исследования [1] со сменой принимаемой группой из семи добровольцев препарата были изучены характеристики биодоступности трех производных витамина В₁: бенфотиамин, фурсультиамин (тиаминтетрагидрофурфурилдисульфида) и тиаминдисульфида [1].

При приеме бенфотиамин нарастание концентрации витамина В₁ в плазме происходит быстрее и достижение C_{max} наблюдается раньше, чем в случаях приема фурсультиамин и тиаминдисульфида. Значение показателя АUC при приеме бенфотиамин

в плазме крови превосходило значение, определенное для фурсультиамина более, чем в 4 раза, а значение C_{\max} — более, чем в 3 раза. Наименьшая биодоступность отмечена у тиаминдисульфида. Значения AUC и C_{\max} в плазме составили лишь 11–17% в сравнении со значениями, полученными при приеме бенфотиамина. Средняя продолжительность периода полувыведения $t_{1/2}$ из плазмы составила 3,6 ч — при приеме бенфотиамина, а при приеме фурсультиамина и тиаминдисульфида 2,6 ч.

Тиаминовый статус всех добровольцев, определенный методом ферментного анализа был достаточным как перед началом эксперимента, так и спустя 8 ч после приема препаратов, значения $1,01 < \alpha_{\text{ЭТК}} < 1,04$. Вне зависимости от значений $\alpha_{\text{ЭТК}}$ отмечено значительное повышение абсолютной активности транскетолазы после приема бенфотиамина и фурсультиамина [1].

Способность бенфотиамина стимулировать транскетолазу в десять раз выше водорастворимых соединений тиамин [2, 3]. Первоначально было показано, что бенфотиамин блокирует три пути повреждения клеток при сахарном диабете: путь активации протеинкиназы C, путь образования продуктов неэнзиматического гликозилирования белков и глюкозаминный путь [4]. Позже установлено блокирующее действие бенфотиамина на четвертый путь — полиоловый [2, 5]. Таким образом, преимуществом именно этой формы витамина B₁ по сравнению с другими пероральными средствами патогенетической терапии сахарного диабета, влияющими только на одно из альтернативных направлений метаболизма глюкозы, является его способность оказывать воздействие на все четыре пути [2, 4–6].

Нельзя не вспомнить результаты рандомизированного контролируемого исследования BENDIP, 2008 г., целью которого было изучение эффективности и безопасности бенфотиамина в терапии диабетической нейропатии. Пациенты 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 шка-

ле 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 бенфотиамином 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».

Анализ результатов исследований последних лет свидетельствует об эффективности использования бенфотиамина и АЛК при лечении автономной нейропатии сердца [7].

Автономная нейропатия сердца при СД 2 типа характеризуется поражением нервных волокон парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и считается одной из ведущих причин развития сердечных аритмий, независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа. Так, при лечении больных СД 2 типа с диабетической автономной нейропатией сердца бенфотиамином (бенфогамма) в дозе 300 мг в сутки в сочетании с АЛК (тиогамма) 600 мг в течение 3-х месяцев отмечено значимое уменьшение провоспалительных цитокинов и содержания иммунореактивного инсулина (ИРИ); продемонстрировано антиатерогенное влияние указанной терапии, проявляющееся уменьшением концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [7].

В обзоре N. Papanas, D. Ziegler подчеркивается, что применение АЛК является важным методом лечения ДПН [8]. Авторами показано, что к преимуществам АЛК относятся быстрое начало действия, помимо

устранения невропатической боли, уменьшение парестезий, онемения, сенсорного дефицита и увеличение мышечной силы. Важно, что АЛК может назначаться при наличии противопоказаний к другим анальгетикам в связи с сопутствующей патологией либо при наличии сердечно-сосудистой автономной нейропатии.

В ряде работ было продемонстрировано, что при применении АЛК ускоряется восстановление максимальной скорости капиллярного кровотока после артериальной окклюзии [9, 10], что свидетельствует об улучшении микроциркуляции.

Согласно экспериментальным данным, наряду с улучшением скорости нервной проводимости (СНП), АЛК восстанавливает уровень глутатиона, предотвращает перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов (таких как супероксиддисмутаза и каталаза периферических нервных волокон), усиливает кровоток и усвоение глюкозы, а также метаболизм в периферических нервных волокнах [11-13]. Более того, АЛК устраняет дефицит нейропептидов (таких как нейропептид Y и субстанция P) в спинном мозге [14] и подавляет активацию NF- κ B в периферических нервных волокнах [15]. Также АЛК оказывает нейропротекторное действие при реперфузионных повреждениях [16], стимулирует активность аденозинтрифосфата [8], снижает избыточное окисление липидов [16] и облегчает гипералгезию [8].

Интересны данные последних лет, касающиеся такого грозного осложнения СД, как диабетическая ретинопатия (ДР) [17].

Исходя из современных представлений о ведущей роли оксидативного стресса в генезе ДР, применение препаратов антиоксидантов, а также — агентов блокаторов аномальных путей метаболизма глюкозы при СД, считается патогенетическим подходом в терапии. При этом очевидны достоинства средств, как подавляющих образование реактивных форм кислорода (РФК), так и устраняющих указанные метаболиты. Также несомненны преимущества соединений, присущих нормальному метаболизму человека.

АЛК, как естественный антиоксидант,

нейтрализует РФК и переводит ряд метаболитов, в том числе — глутатитон, в восстановленное состояние, обеспечивая поддержание антиокислительного резерва клеток.

Установлено, что при экспериментальной ДР АЛК может снижать оксидантный стресс в митохондриях сетчатки и улучшать их метаболизм [8]. В данном случае имеются данные о возможном улучшении оксигенации тканей [16] и поглощении ионов марганца [8] в сетчатке при применении АЛК.

Результаты клинического исследования KUNGS HOLMEN показали, что инсулинорезистентность (ИР) при СД 2 типа нормализуется при нормализации перекисного окисления липидов [18-20]. Подтверждено, что единственным препаратом с доказанным влиянием на окислительный стресс, является АЛК [21, 22]. Кроме того, доказано, что АЛК имеет и другие свойства, которые интенсивно изучаются, — влияние на липидный профиль, повышение чувствительности к инсулину, повышение уровня адипонектина [15, 16, 23].

Показано, что при экспериментальной диабетической нефропатии АЛК снижает уровень альбуминурии и оксидантное повреждение почек, оказывая протекторное действие на митохондрии [24-27].

В недавнем 12-недельном открытом исследовании отмечено, что применение АЛК улучшает эректильную функцию наряду со снижением индекса массы тела, уровня HbA_{1c} и липидов плазмы крови [8]. А ведь этиология эректильной дисфункции (ЭД) при СД является многофакторной — сочетанная эндокринопатия, сосудистые нарушения, декомпенсация диабета, психогенные факторы, но основной в патогенезе ЭД считается ДПН, представленная сенсорными и вегетативными нарушениями, распространенность которой, по данным разных авторов, составляет от 10 до 80% [28-31]. Крайне важно, что при ЭД, прием тиактовой кислоты приводит к усилению проведения возбуждения по нерву и длительный ее прием в адекватных дозах приводит к положительной динамике, относительно развития такого осложнения СД, оказывающего значимое влияние на качество жизни.

Следовательно, АЛК представляет собой натуральное дитиоловое соединение, которое играет важную роль в биоэнергетических реакциях в митохондриях. АЛК блокирует активные формы кислорода, обуславливает образование хелатных соединений ионов металла и сокращает количество окисленных форм других антиоксидантов. Она также активизирует защитную антиоксидантную систему за счет модуляции генов, которые регулируются пероксисомальными пролифератор-активирующими рецепторами. Кроме того, АЛК подавляет ядерный фактор каппа-В и активирует аденозинмонофосфатзависимую киназу в скелетных мышцах — важнейший регулятор в системе метаболизма клеточной энергии, который усиливает степень усвоения глюкозы и окисления жирных кислот [20, 24, 26].

Следует подчеркнуть, что АЛК катализирует превращение молочной кислоты в пировиноградную, а также последующий процесс ее декарбоксилирования, что способствует ликвидации метаболического ацидоза. Благодаря нормализации обменных процессов и восстановлению окислительно-восстановительного равновесия в клетках печени АЛК снижает повреждающее воздействие токсических веществ (т.е. проявляет гепатопротекторный эффект и обеспечивает реализацию детоксикационной функции печени). Антиоксидантный потенциал АЛК способствует также более эффективной ре-

парации молекул ДНК после их повреждения при интенсификации механизмов окислительного стресса [32, 33].

Многоплановость действия препарата тиогамма позволяет рекомендовать его не только для лечения неврологических осложнений. Являясь универсальным стабилизатором клеточных мембран, тиогамма может использоваться при всех патологических состояниях, в основе которых лежат мембранные повреждения, а это практически весь спектр хронических осложнений СД [34].

Несмотря на многолетний опыт, использования (более 40 лет), АЛК остается средством номер 1 в патогенетической терапии ДПН. Она оказывает модифицирующее воздействие на течение ДПН. Жирорастворимый дериват витамина В₁ — бенфотиамин (бенфогамма) также используется в качестве патогенетической терапии ДПН, поскольку механизм его действия заключается в блокировании 3-х основных биохимических путей, активируемых в результате хронической гипергликемии и предотвращении таким образом гипергликемического повреждения органов-мишеней [35].

Таким образом, ДПН является самым частым осложнением СД и представляет значительные сложности в диагностике и лечении. Выбор методов терапии ДПН должен основываться на результатах клинических исследований, предпочтительно назначение препаратов, воздействующих на патогенез развития этого осложнения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Greb A, Bitsch R. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(4):216-221.
- Kravchun NA, Kazakov AV. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2007; 3(9):88-91.
- Brownlee M. A *Unifying Mechanism Diabetes* 2005; 54(6):1615-1625.
- Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. *Nat Med* 2003; 9:294-299.
- Stracke H, Hammes HP, Werkmann K, et al. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2001; 109:330-336.
- Malysj VD. *Mezhdunar Nevrol Zhurn* 2006; 2(6):41-46.
- Sergijenko VO, Segin VB, Azhmi Samir, Sergijenko OO. *Klimichna Endokrynologija ta Endokrynna Hirurgija* 2013; 3(43):35-40.
- Papanas N, Ziegler D. *Mizhnar Nevrol Zhurn* 2015; 2(72):1-20.
- Du X, Edelstein D, Obici S, et al. *Clin Invest* 2006; 116:1071-1080.
- Thornalley PJ, Jahan I, Ng R. *J Biochem* 2001; 129:543-549.
- Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, et al. *In Vivo* 2000; 14(2):327-330.
- Ziegler D. *Treat Endocrinol* 2004; 3(3):173-189.

13. Thirunavukkarasu V, et al. *Pharmazie* 2005; 60(10):772-775.
14. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. *Diabet Med* 2002; 19:900-909.
15. Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, et al. *Inflamm Res* 2011; 60:219-225.
16. Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabet. *Ozhirenje. Metabolicheskij Sindrom* 2012; 1:48-58.
17. Afanas'ev D. *Novaja Medicina Tysjacheletija* 2009; 1:7-9.
18. Heitzer T, Finckh B, Albers S, et al. *Free Radic Biol Med* 2001; 31:53-61.
19. Caballero AE. *Obes Res* 2003; 11:1278-1289.
20. Kamenova P. *Hormones (Athens)* 2006; 5:251-258.
21. Ametov AS, Novosadova MV, Barinov AN, et al. *H J Ter Arkh* 2010; 82:61-64.
22. De Oliveira AM, Rondó PH, Luzia LA, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92:253-260.
23. Koh EH, Lee WJ, Lee SA, et al. *Am J Med* 2011; 124:851-858.
24. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, et al. *Saudi Med J* 2011; 32:584-588.
25. Heinisch BB, Francesconi M, Mittermayer F, et al. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:148-154.
26. Zhang Y, Han P, Wu H, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:1647-1653.
27. Gianturco V, Bellomo A, D'Ottavio E, et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49:129-133.
28. Verkin AL, Zorina SA, Novikova IM, et al. *Consilium Medicum* 2008; 10(4):47-50.
29. Saenz De Tajada, Blanco R, Goldstein I, et al. *Am J Physiol* 1988; 254:468-472.
30. Veves A, Akbari CM, Primavera J, et al. *Diabetes* 1998; 47(3):457-463.
31. Galstjan GR, Anciferov MB. *Saharnyj Diabet* 2001; 2:10-13.
32. Abdelmalek MF, Suzuki A, Gui C, et al. *Hepatology* 2010; 51:1961-1971.
33. Horoshinina LP. Zhirovoe povrezhdenie pecheni i ishemicheskaja bolezn' serdca. Geriatricheskie aspekty: monografija, Moskva, 2014: 346 p.
34. Haumov TL, Miljutina TL, Ostapenko TS, et al. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2007; 4(10):48-54.
35. Varkon'i T, Kempler P, Man'kovskij B. *Diabet, Ozhyrinnja, Metabolichnyj Syndrom* 2014; 4(III):42-48.