

ГБОУ ДПО
РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

Сахарный диабет – тяжелое хроническое заболевание, приводящее к резкому снижению качества жизни больных. Именно осложнения СД, среди которых наиболее частое – диабетическая полинейропатия, нередко являются причиной нарушения трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. В этой связи крайне важно вовремя диагностировать нейропатию и назначить соответствующую терапию. На примере комбинированного лекарственного препарата Комбилипен® табс обосновывается эффективность и безопасность применения витаминов группы В в профилактике и лечении диабетической полинейропатии.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – поражение периферической нервной системы, являющееся одним из наиболее часто диагностируемых осложнений сахарного диабета (СД). Уже на момент постановки диагноза СД 2 типа клинические признаки нейропатии выявляются у 10% пациентов, а через 5–10 лет – уже у 50% [1]. Это обусловлено тем, что долгое время заболевание протекает бессимптомно, с момента появления нарушений углеводного обмена проходит 5–7 лет,

и на протяжении этого периода пациент пребывает в состоянии хронической гипергликемии.

Этиология и патогенез ДПН

При кажущейся простоте и изученности основных аспектов этиологии и патогенеза ДПН механизм ее развития неясен. Известно, что основным патогенетическим фактором ДПН является гипергликемия. Гипергликемия, недостаток инсулина и С-пептида запускают каскад метаболических и сосудистых нарушений (рис. 1) [2]. Наибо-

лее распространенными являются следующие теории патогенеза ДПН:

- полиоловый путь утилизации глюкозы, приводящий к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы, активизации протеинкиназы С, истощению миоинозитола и угнетению Na^+ - K^+ -АТФазы;
- недостаточность миоинозитола – в результате усиленного поступления глюкозы внутрь нейронов транспорт миоинозитола в клетку конкурентно ингибируется, снижается активность Na^+ - K^+ -АТФазы, что приводит к внутринейрональной аккумуляции Na^+ , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению числа глиальных клеток аксонов и в итоге к дегенерации периферических нервов;
- прямое глюкозотоксическое действие – глюкоза в высоких концентрациях способна вступать в реакции без участия ферментов со свободными аминогруппами, включая бел-



- ки периферических нервов, что приводит к нарушению их проводящей функции;
- нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот омега-6 ряда (дигомо-гамма-линоленовой и арахидоновой), что приводит к ослаблению эндоневрального кровотока;
 - оксидативный стресс, в результате которого происходит образование свободных радикалов. Патологическое действие последних проявляется в повреждении структуры и нарушении функции биологических мембран. Реактивные формы кислорода способствуют появлению дисбаланса энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии. Установлено, что гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией перекисного окисления липидов;
 - повреждение мелких кровеносных сосудов – согласно так называемой сосудистой гипотезе, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*), является основной причиной повреждения нервных волокон при СД, а развившиеся в результате этого ишемия и гипоксия способствуют активации оксидативного стресса;
 - снижение соотношения инсулин/С-пептид – результаты исследований показали влияние С-пептида на активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, эндотелиальной NO -синтетазы, экспрессию нейротрофных факторов, регуляцию молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у больных СД 1 типа;
 - иммунологический механизм – выработка организмом антител к инсулину, вызывающих компонент-независимый, кальций-зависимый апоптоз нейронов, угнетение фактора роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.
- На развитие ДПН помимо гипергликемии может влиять и гипогликемия. Данные ряда исследований показывают, что частые эпизоды тяжелой гипогликемии могут быть

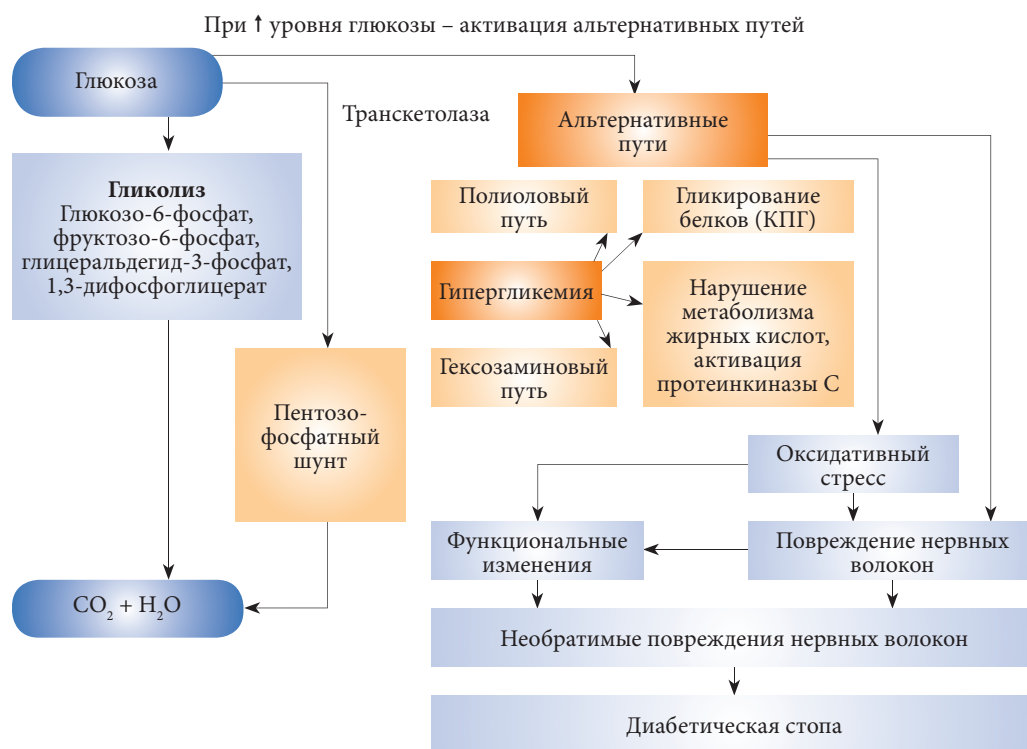


Рис. 1. Патогенетические механизмы ДПН

ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого вещества спинного мозга [3].

Методы диагностики и лечения ДПН

Принципы диагностики и лечения ДПН в современной клинической практике были изучены и проанализированы по результатам анкетирования двух групп врачей-курсантов, проходивших обучение в рамках циклов общего усовершенствования (первая группа) и первичной специализации (вторая группа) на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО (табл. 1). Результаты опроса врачей были сопоставлены с данными анкетирования пациентов с СД 2 типа (табл. 2). Выявленные между двумя группами врачей существенные различия в частоте диагностики ДПН обусловлены клиническим опытом, объемом теоретических знаний и степенью владения профессиональными навыками.

Результаты анкетирования больных СД показали, что из всех осложнений диабета по значимости, влиянию на качество жизни и другим показателям пациенты ставят на первое место ДПН. Большинство респондентов обосновали

Применение комплексных подходов к терапии диабетической полинейропатии, в том числе включающих назначение витаминов группы В, непосредственно влияющих на патогенез заболевания, позволяет не только уменьшить выраженность клинических проявлений СД, но и предотвратить развитие ряда диабетических осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

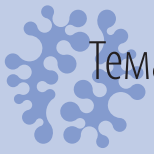


Таблица 1. Характеристика групп врачей, участвовавших в анкетировании

Параметры	Врачи, прошедшие обучение на циклах	
	общего усовершенствования	первичной переподготовки
Количество	68	25
Гендерный состав группы, мужчины/ женщины	51/17	19/6
Стаж по эндокринологии, лет	1,3–36	0–3
Работа по другим медицинским специальностям	Терапевты, руководители здравоохранения (главные врачи, заместители главных врачей, заведующие отделениями) и др.	Терапевты, семейные врачи, гинекологи, неврологи и др.
Профиль учреждения, где работает врач:		
<ul style="list-style-type: none"> ■ стационар ■ поликлиника ■ фармацевтическая фирма ■ частная структура ■ индивидуальный предприниматель ■ не работал 	<ul style="list-style-type: none"> 41,2% 42,6% 2,9% 11,8% 1,5% – 	<ul style="list-style-type: none"> 48% 24% – 16% – 12%
Частота выявления ДПН:		
<ul style="list-style-type: none"> ■ самостоятельно ■ совместно с другими специалистами ■ по данным дополнительных исследований 	<ul style="list-style-type: none"> 80% 5% 15% 	<ul style="list-style-type: none"> 50% 25% 25%
Частота назначения лечения ДПН	90%	80%
Основные группы препаратов, применяемых для лечения ДПН	Альфа-липовая кислота, витамины группы В, ингибиторы альдореуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты	Альфа-липовая кислота, витамины группы В, ингибиторы альдореуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты, сахароснижающая терапия

свою позицию наличием при ДПН выраженного болевого синдрома и страхом ампутации. На втором месте пациенты назвали диабетическую ретинопатию ввиду потенциальной опасности развития нарушений зрения и высокого риска последующей слепоты. В отличие от пациентов, врачи самым серьезным осложнением диабета считают развитие сердечно-сосудистой патологии (рис. 2).

При анализе назначаемой терапии СД отмечено, что специалисты, имеющие клиническую практику по эндокринологии и/или диабетологии, в комплекс

терапевтического воздействия не включали пероральные сахароснижающие препараты, в отличие от врачей с малым стажем работы. Это можно объяснить тем, что врачи с большим стажем считают достижение нормогликемии у пациентов с СД аксиомой, не требующей особого указания в анкете.

Важно отметить, что, согласно данным опроса пациентов, большинство больных СД получают терапию современными сахароснижающими препаратами или инсулином, и только 2% пациентов лечатся немедикаментозными

методами (диетотерапия и дозированная физическая нагрузка). Данные анкетирования пациентов также показали, что большей части больных СД проводится терапия ДПН, однако у 51% опрошенных ее кратность составляет 1 курс лечения в 12 месяцев. Этого недостаточно, принимая во внимание то, что у многих пациентов уже на момент верификации диагноза СД выявляются макро- и микрососудистые нарушения, а также начинающееся поражение нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе, а при разверну-



той клинической картине – ДПН. Следует подчеркнуть, что существенным недостатком терапии пациентов с впервые выявленным СД является назначение только сахароснижающей терапии, без патогенетически обусловленного лечения начальных, доклинических проявлений ДПН.

С учетом анализа литературных данных, а также результатов проведенного анкетирования врачей и пациентов можно сделать вывод, что идеальный препарат для лечения диабетической полинейропатии должен обладать следующими свойствами:

- воздействие на основные звенья патогенеза ДПН;
- положительное влияние на показатели углеводного обмена;
- хорошая изученность (степень доказательности класса А или В);
- анальгетическое действие;
- удобство в применении;
- фармакоэкономические преимущества.

Соответствие вышеуказанным требованиям применяющихся в лечении ДПН комбинированных лекарственных средств, содержащих витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂), изучены на примере уникального перорального препарата нового поколения Комбилипен® табс.

миндифосфат, обеспечивающий энергоснабжение нервных клеток. Способность бенфотиамина стимулировать транскеталазу в 10 раз выше водорастворимых соединений тиамин и составляет 250%, тогда как последних – только 25% [4]. Исследования [5, 6, 7] показали, что бенфотиамин блокирует все четыре пути альтернативного метаболизма глюкозы и повреждения клеточной мембраны при СД: активацию протеинкиназы С, образование продуктов неэнзиматического гликирования, гликозаминового и полиолового пути, что является его дополнительным преимуществом по сравнению с другими средствами патогенетической терапии СД – ингибиторами альдозоредуктазы, ингибиторами протеинкиназы С, блокаторами рецепторов к конечным продуктам избыточного гликирования, влияющими только на один из этих путей [8].

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) участвует в метаболизме белков, жиров и углеводов, гемопоэзе, оказывает непосредственное влияние на функционирование центральной и периферической нервной системы за счет передачи нервных

Таблица 2. Характеристика пациентов с СД, участвовавших в анкетировании

Параметры	Результаты
Количество	49
Соотношение мужчины/женщины	35/14
Возраст, лет	48–79
Стаж диабета, лет	3–29
Давность ДПН, лет	1,5–28
Получаемая терапия:	
■ инсулинотерапия	4%
■ препараты сульфонилмочевины	16%
■ бигуаниды	18%
■ глиниды	10%
■ тиазолидиндионы	4%
■ ингибиторы альфа-гликозидазы	6%
■ комбинированные препараты	20,8%
■ ингибиторы дипептидилпептидазы-4	10%
■ аналоги глюкагоноподобного пептида-1	9,2%
■ диета и физические нагрузки	2%
Частота проведения лечения ДПН:	
■ 1 раз в 6 месяцев	36,8%
■ 1 раз в год	51%
■ редко	10,2%
■ не проводится	2%

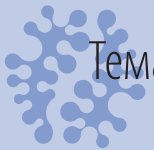
Комбилипен® табс в терапии ДПН

Действие компонентов препарата Комбилипен® табс на основные звенья патогенеза ДПН

Бенфотиамин является жирорастворимой формой витамина В₁, вследствие чего его биодоступность составляет порядка 100%, в отличие от водорастворимого тиамин, проникновение которого через мембраны клеток ограничено. Бенфотиамин проникает внутрь нейронов эквивалентно принятой дозе, достигая высокой внутриклеточной концентрации, и непосредственно влияет на метаболические процессы в нервной клетке. Образующийся из бенфотиамина внутри клеток биологически активный тиамин превращается в кофермент тиа-



Рис. 2. Ранжирование осложнений СД по степени значимости



Принимая во внимание механизм фармакологического действия нейротропных витаминов группы В и их влияние на развитие ДПН, можно утверждать, что терапия комбинированным препаратом Комбилипен® табс является патогенетически обоснованной и рекомендуется для лечения как клинически выраженной, так и бессимптомно протекающей диабетической полинейропатии.

импульсов в синапсах, регуляции торможения в ЦНС, участвует в транспорте фосфолипидов клеточных мембран, в синтезе катехоламинов.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) является водорастворимым витамином, участвующим в гемопоэзе (способствует созреванию эритроцитов), в процессах трансметилирования, переносе водорода, образовании метионина, нуклеиновых кислот, холина, креатина. Оказывает положительное влияние на функцию печени и нервной системы, активирует свертывающую систему крови.

Комплекс витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) может оказывать антиноцицептивное действие, что было продемонстрировано в ряде исследований [9]. Возможными точками воздействия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых изменяется под влиянием различных тканевых гормонов (брадикинина) и нейропептидов [10]. Сенситизация болевых рецепторов может проявляться как воспалительная гипералгезия (повышенная болевая чувствительность, которая в ряде случаев у больных СД выражается в появлении парестезий, например, при на-

девании носков, колготок, обуви и т.д.). В данном случае можно предположить наличие взаимосвязи боли с гиповитаминозом витамина В, так как недостаток тиамин и пиридоксин сопровождается симптомами воспаления кожи и слизистых оболочек. Кроме того, в стволе головного мозга находятся несколько участков, которые через нисходящие проводящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон и таким образом вызывают снижение болевой чувствительности у больных СД.

По одной из гипотез, важную роль в механизме гипералгезии играет обмен серотонина. Тиамин участвует в депонировании и транспорте пиридоксальфосфата, который выполняет роль кофермента в процессе синтеза серотонина, и, возможно, именно здесь находится точка реализации анальгетического действия фармакологических доз тиамин и пиридоксин [11].

Следует отметить, что высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на регенерацию нервов. Это доказано результатами исследования, в котором изучалось одновременное применение тиамин, пиридоксин и кобаламин в экспериментальной модели аллергического неврита у кроликов. Неврологическая симптоматика при использовании этих препаратов проявлялась значительно позже и была слабее, чем у животных контрольной группы, причем результаты указывали на стимуляцию «восстановительного механизма» [12].

Таким образом, не вызывает сомнений патогенетическая обоснованность применения данной комбинации витаминов группы В для лечения ДПН.

Влияние на углеводный обмен

Доказано, что витамин В₁ в виде тиаминпиридофосфата является составной частью минимум четырех ферментов, участвующих в промежуточном обмене веществ.

Это две сложные ферментные системы: пируват- и альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплексы, катализирующие окислительное декарбоксилирование пирувиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот (ферменты пируватдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа) [13]. Центральным звеном действия витамина В₁ в регуляции обмена углеводов является действие на фермент транскеталазу (ТК; Д-седогептулозо-7-фосфат, Д-глицеральдегид-3-фосфат гликольальдегидтрансфераза, К.Ф. 2.2.1.1.) – ключевой тиаминзависимый фермент неокислительной ветви пентозофосфатного пути (ПФП).

Принимая во внимание многообразие осложнений сахарного диабета, необходимо отметить, что пиридоксин гидрохлорид играет важную роль в обмене гистамина. Он способствует нормализации липидного обмена.

Большая доказательная база

Только запрос в Интернете публикаций по витамину В₁ выдает более 9000 находок, витамину В₆ – более 5000, витамину В₁₂ – более 7000.

Безопасность применения препарата Комбилипен® табс

При назначении комбинированных препаратов всегда необходимо учитывать безопасность дозировок каждого из компонентов, входящих в их состав. Комбилипен® табс содержит пиридоксин гидрохлорид 100 мг, и при приеме 3 таблеток в сутки дозировка витамина В₆ не превышает максимально допустимую суточную дозу, в отличие от препаратов предыдущего поколения. По данным ряда авторов, максимально допустимой суточной дозой витамина В₆ считается 500 мг/сут [14], превышение которой приводит к развитию клиники токсической нейропатии [15].

Важно отметить, что передозировка витамина В₁ возникает крайне редко и скорее может быть связана с парентеральным введением препарата.

Витамин В₁₂ содержится в препарате Комбилипен® табс в физиологической дозе.


Таким образом, можно сделать вывод, что Комбилипен® табс обладает сбалансированным качественным и количественным составом, что обеспечивает безопасность его применения, в отличие от препаратов предыдущего поколения.

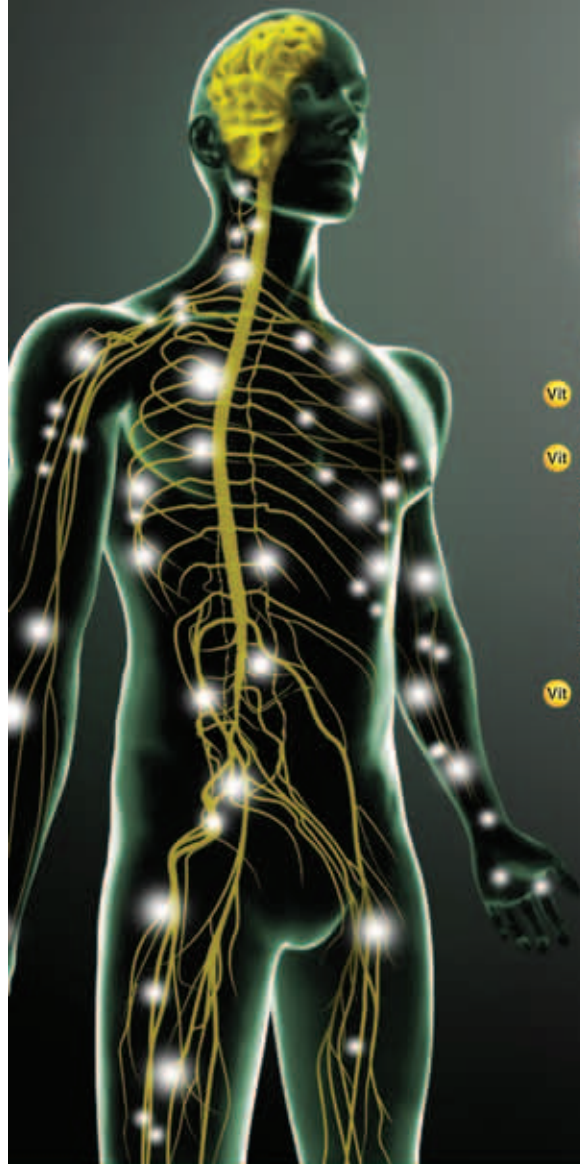
Фармакоэкономические преимущества

Препарат Комбилипен® табс выпускается в таблетированной форме (№ 30 и № 60). Стоимость месячного курса лечения в 2 раза меньше, чем у других аналогичных по составу лекарственных средств.

Выводы

Принимая во внимание механизм фармакологического действия нейротропных витаминов группы В и их влияние на развитие ДПН, можно утверждать, что терапия комбинированным препаратом Комбилипен® табс является патогенетически обоснованной и рекомендуется для лечения как клинически выраженной, так и бессимптомно протекающей ДПН. Сбалансированный состав лекарственного средства позволяет при его приеме 3 раза в сутки не превысить безопасных концентраций компонентов.

Применение комплексных подходов к терапии ДПН, в том числе включающих назначение витаминов группы В, непосредственно влияющих на патогенез заболевания, позволяет не только уменьшить выраженность клинических проявлений СД, но и предотвратить развитие ряда диабетических осложнений и улучшить качество жизни пациентов, что подтверждается реальной клинической практикой. Так, только в Москве в период с 1999 по 2011 г. удалось добиться снижения количества случаев высоких ампутаций конечностей на 48% и уменьшения доли ампутаций на уровне ниже бедра на 16%. 



Всё работает. Всё включено

Показания к применению:

- Vit** Невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва
- Vit** Болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межрёберная невралгия, люмбаго, поясничный синдром, шейный синдром, шейно-плечевой синдром, корешковый синдром, вызванный дегенеративными заболеваниями позвоночника)
- Vit** Полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная)



Реклама

Рег. № ЛС - 002530

Комплекс нейротропных витаминов

КОМБИЛИПЕН®
с лидокаином

КОМБИЛИПЕН® ТАБС
с бенфотиамином

