

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2

2012

*эндокринология*

Репринт

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

Применение витаминов группы В  
в патогенетическом лечении  
диабетической полинейропатии



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.*

**Д**иабетическая 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 забо-

левание 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**

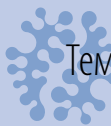
При кажущейся простоте и изученности основных аспектов этиологии и патогенеза ДПН механизм ее раз-



вития неясен. Известно, что основным патогенетическим фактором ДПН является гипергликемия. Гипергликемия, недостаток инсулина и С-пептида запускают каскад метаболических и сосудистых нарушений (рис. 1) [2]. Наиболее распространенными являются следующие теории патогенеза ДПН:

- активация полиолового пути утилизации глюкозы, приводящего к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы, активизации протеинкиназы С, истощению миоинозитола и угнетению  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ ;
- недостаточность миоинозитола – в результате усиленного поступления глюкозы внутрь нейронов транспорт миоинозитола в клетку конкурентно ингибируется, снижается активность  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ , что приводит к внутринейрональной аккумуляции  $\text{Na}^+$ , 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 белки 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 прояв-

- ляется 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  $\text{NO}$ -синтазы, экспрессию нейротрофных факторов, регуляцию молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у больных СД 1 типа;
  - иммунологический механизм – выработка организмом антител к инсулину, вызывающих комплемент-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 ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого вещества спинного мозга [3].



При ↑ уровня глюкозы – активация альтернативных путей



Рис. 1. Патогенетические механизмы ДПН

## 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 свою позицию наличием при ДПН выраженного болевого синдрома



Таблица 1. Характеристика групп врачей, участвовавших в анкетировании

Параметры	Врачи, прошедшие обучение на циклах	
	общего совершенствования	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"> <li>■ стационар</li> <li>■ поликлиника</li> <li>■ фармацевтическая фирма</li> <li>■ частная структура</li> <li>■ индивидуальный предприниматель</li> <li>■ не работал</li> </ul>	41,2% 42,6% 2,9% 11,8% 1,5% –	48% 24% – 16% – 12%
Частота выявления ДПП:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ самостоятельно</li> <li>■ совместно с другими специалистами</li> <li>■ по данным дополнительных исследований</li> </ul>	80% 5% 15%	50% 25% 25%
Частота назначения лечения ДПП	90%	80%
Основные группы препаратов, применяемых для лечения ДПП	Альфа-липоевая кислота, витамины группы В, ингибиторы альдоредуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты	Альфа-липоевая кислота, витамины группы В, ингибиторы альдоредуктазы, симптоматическая терапия, антиоксиданты, сахароснижающая терапия



**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%

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 раз-

витие 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 развернутой 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.



Рис. 2. Ранжирование осложнений СД по степени значимости

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 ( $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), изучены на примере уникального перорального препарата нового поколения Комбилипен® табс.

### Комбилипен® табс в терапии ДПН

Действие компонентов препарата Комбилипен® табс на основные звенья патогенеза ДПН

Бенфотиамин является жирорастворимой формой витамина  $B_1$ , вследствие чего его биодоступность составляет порядка 100%, в отличие от водорастворимого тиамина, проникновение которого через мембраны клеток ограничено. Бенфотиамин проникает внутрь нейронов эквивалентно принятой дозе, достигая высокой внутриклеточной концентрации, и непосредственно влияет на метаболи-



ческие процессы в нервной клетке. Образующийся из бенфотиамина внутри клеток биологически активный тиамин превращается в кофермент тиаминдифосфат, обеспечивающий энергоснабжение нервных клеток. Способность бенфотиамина стимулировать транскетолазу в 10 раз выше водорастворимых соединений тиамина 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 клеток-мишеней при СД: активацию протеинкиназы С, образование продуктов неэнзиматического гликирования, гликозаминный и полиоловый 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 В<sub>6</sub>) участвует в метаболизме белков, жиров и углеводов, гемопоэзе, оказывает непосредственное влияние на функционирование центральной и периферической нервной системы за счет передачи нервных импульсов в синапсах, регуляции торможения в ЦНС, участвует в транспорте фосфолипидов клеточных мембран, в синтезе катехоламинов.

*Цианокобаламин* (витамин В<sub>12</sub>) является водорастворимым витамином, участвующим в гемопоэзе (способствует созреванию эритроцитов), в процессах трансметилирования, переносе водорода, обра-

зовании метионина, нуклеиновых кислот, холина, креатина. Оказывает положительное влияние на функцию печени и нервной системы, активизирует 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]. Сенсибилизация болевых рецепторов может проявляться как воспалительная гипералгезия (повышенная болевая чувствительность, которая в ряде случаев у больных СД выражается в появлении парестезий, например, при надевании носков, колготок, обуви и т.д.). В данном случае можно предположить наличие взаимосвязи боли с гиповитаминозом витамина В, так как недостаток тиамина и пиридоксина 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 тиамина и пиридоксина [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 тиамина, пиридоксина и кобаламина 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 В<sub>1</sub> в виде тиаминпирофосфата является составной частью минимум четырех ферментов, участвующих в промежуточном обмене веществ. Это две сложные ферментные системы: пируват- и альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплексы, катализирующие окислительное декарбоксилирование пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот (ферменты пируватдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа) [13]. Центральным звеном действия витамина В<sub>1</sub> в регуляции обмена углеводов является действие на фермент транскетолазу (ТК; Д-седогептулозо-7-фосфат, Д-глицеральдегид-3-фосфат гликольаль-

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.

дегидрансфераза, К.Ф. 2.2.1.1.) – ключевой тиаминзависимый фермент неокислительной ветви пентозофосфатного пути (ПФП).

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

#### Большая доказательная база

Только запрос в Интернете публикаций по витамину В<sub>1</sub> выдает более 9000 находок, витамину В<sub>6</sub> – более 5000, витамину В<sub>12</sub> – 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



Принимая во внимание механизм фармакологического действия липофильной формы витамина  $B_1$  — бенфотиамина, — способствующей нормализации углеводного обмена, и направленное нейротропное действие витаминов группы В, можно рекомендовать комбинированный комплекс Комбилипен табс (бенфотиамин —  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) для терапии как клинически выраженной, так и бессимптомно протекающей диабетической полинейропатии.


пиридоксина гидрохлорид 100 мг, и при приеме 3 таблеток в сутки дозировка витамина  $B_6$  не превышает максимально допустимую суточную дозу, в отличие от препаратов предыдущего поколения. По данным ряда авторов, максимально допустимой суточной дозой витамина  $B_6$  считается 500 мг/сут [14], превышение которой приводит к развитию клиники токсической нейропатии [15]. Важно отметить, что передозировка витамина  $B_1$  возникает крайне редко и скорее может быть связана с парентеральным введением препарата. Витамин  $B_{12}$  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 обратное развитие симптомов диабетической полинейропатии, можно рекомендовать комбинированный препарат Комбилипен® табс для лечения как клинически выраженной, так и бессимптомно протекающей диабетической полинейропатии. Сбалансированный состав лекарственного средства позволяет при его приеме 3 раза в сутки не превышать 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%. 



# Литература

1. Левин О.С. Полиневропатия: клиническая лекция для врачей. М.: РМАПО, 2011.
2. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Алгоритмы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы // Лечащий врач. 1998. № 2.
3. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА, 2009. С. 58–90.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
5. Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.
6. Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ape A.U., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. № 14. P. 9307–9313.
7. Stracke H., Hammes H.P., Werkmann D., Mavrikas K., Bitsch I., Netzel M., Geyer J., Köpcke W., Sauerland C., Bretzel R.G., Federlin K.F. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2001. Vol. 109. № 6. P. 330–336.
8. Малый В.Д. Бенфотиамин: вчера, сегодня, завтра // Международный неврологический журнал. 2006. № 2. С. 41–46.
9. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Р.А., Балаболкин М.И., Трусов В.В., Курникова И.А. Диабетическая нейропатия. М.: Медпрактика-М, 2005.
10. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98. № 9. С. 30–32.
11. Чернышева Т.Е. Мильгамма драже в комплексной терапии диабетической полинейропатии // ТОП-медицина. 2001. № 3. С. 14–16.
12. Becker K.W., Kienecker E.W., Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes of peripheral nerve fibers following axonotmesis under the systemic administration of vitamins B1, B6 and B12 – light and electron microscopy findings of the saphenous nerve in the rabbit // Neurochirurgia (Stuttg.). 1990. Vol. 33. № 4. P. 113–121.
13. Ленинджер А.Л. Основы биохимии. Пер. с англ. Т. 1, 2, 3. М.: Мир, 1985.
14. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
15. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы: обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.



# Всё работает Всё включено

- Va** Направленное нейротропное действие
- Vii** Усиление терапевтического действия НПВС\*
- Vii** Возможность выбора оптимальной схемы терапии
- Vii** Доступная стоимость
- Vii** Комбилипен® табс – уникальная комбинация компонентов (Бенфотиамин, B6, B12)



## КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В направленного нейротропного действия

**КОМБИЛИПЕН®**  
с лидокаином

**КОМБИЛИПЕН® ТАБС**  
с бенфотиамином



[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

ОАО «Фармстандарт»

141700, г. Долгопрудный, Лихачёвский пр-д, д. 5Б

тел./факс: +7(495) 970 00 30/32

\* Kuhlwein A, Meyer HJ, Koefler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus 8 vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr.* 1990 Jan 19;68(2):107-15.