

Deutsche ApothekerZeitung

Независимый фармацевтический журнал по науке и практике

145-й год издания • № 37

Бенфотиамин и сахарный диабет

Uwe Gröber

Бенфотиамин и сахарный диабет

➔ Темпы роста и распространение сахарного диабета 2 типа во всём мире катастрофически увеличились. Одновременно с этим возросло и количество

Профилактика и лечение осложнений сахарного диабета

обусловленных им заболеваний нервной системы, кровеносных сосудов, глаз, почек и т.д. Эти заболевания значительно ухудшают качество жизни пациентов и сокращают предполагаемую продолжительность жизни примерно на 30%. Одним из перспективных средств, дающих возможность избежать этих осложнений, является бенфотиамин. Результаты проведённых исследований показали, что бенфотиамин способен блокировать четыре обусловленных гипергликемией патологических способа обмена веществ, которые в значительной степени являются причиной возникновения крайне нежелательных последствий сахарного диабета.

Первыми клиническими проявлениями сахарного диабета 2 типа являются такие симптомы, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность с сопутствующей гиперинсулинемией, дислиппротеинемией и артериальной гипертензией.

У больного диабетом 2 типа резистентность к инсулину уже в преддиабетическом состоянии оказывает вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему, ткани и органы.

Заболевания, вызываемые сахарным диабетом, в цифрах

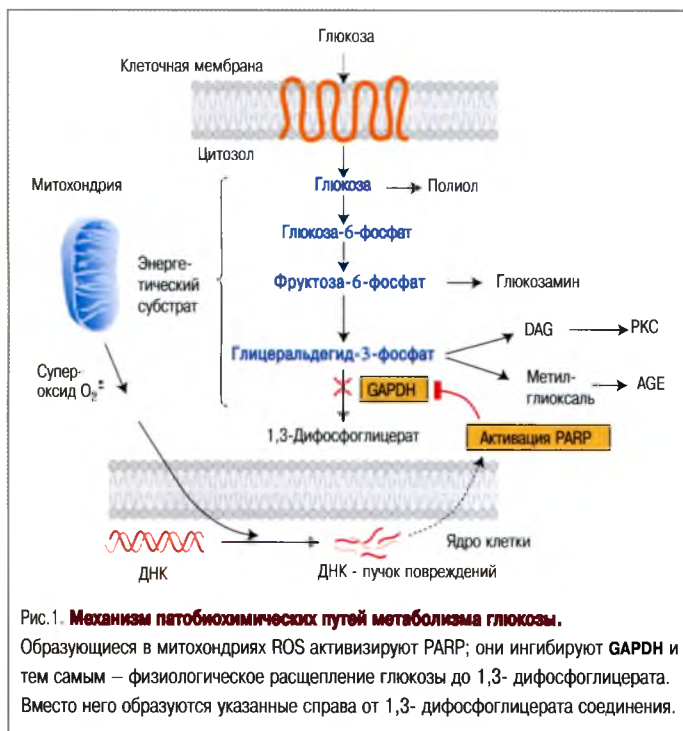
- **Нейропатии.** Проявляется у диабетиков в 60-90% случаев и становится причиной эректильной дисфункции.
- **Микроангиопатии** (нефро- и ретинопатия). Приблизительно у 40% диабетиков 1 типа и у 20% 2 типа в течение десяти лет развивается хроническая почечная недостаточность. Первым клиническим признаком является микроальбуминурия (от 30 до 299 мг/д). Из-за ретинопатии у диабетиков примерно в 25 раз возрастает риск потери зрения.
- **Диабетическая стопа.** В Германии в год регистрируется примерно 36 000 вновь заболевших и 26 000 случаев ампутации стопы. Уровень выживших пациентов в течение 5 лет составляет от 39 до 68%.
- **Макроангиопатии** (инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг). По данным Аугсбургского центра исследований MONIKA, число случаев инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом возросло у мужчин в 3,7 раза, у женщин в 5,9 раза. Риск кровоизлияния в мозг увеличился в 6 раз.

Поэтому часто уже к моменту постановки диагноза можно установить наличие микро- или макрососудистых нарушений. Ранний диагноз резистентности к инсулину, или диабета 2 типа, становится при этом «ахиллесовой пятой» в предупреждении более поздних осложнений диабета.

Патобиохимические механизмы заболеваний, развивающихся на фоне сахарного диабета

Патогенез микро- и макрососудистых нарушений на фоне сахарного диабета – это процесс, обусловленный многими факторами. Наибольшей проблемой являются периодические повышения и сильные колебания показателей уровня сахара в крови, которые не удаётся регулировать в полной мере с помощью пероральных гипогликемических препаратов, инсулина или его аналогов. Связующим звеном всех негативных последствий гипергликемии является индукция окислительных и воспалительных процессов, которые объясняются прежде всего сверхпроизводством супероксидных радикалов $O_2^{\cdot -}$.

Согласно «объединяющей гипотезе» Браунли (Brownlee) и Хэммса (Hammes), переполнение сосудистых и нервных клеток глюкозой (гипергликемия) и/или жирными кислотами (дислиппротеинемия) усиливает митохондриальное движение электронов до такой степени, что происходит превышение критического уровня потенциала мембран и в больших количествах возникают реактивные разновидности кислорода (ROS- reactive oxugenspecies). Приток ($O_2^{\cdot -}$) приводит к окислительной активации поли(аденозиндифосфат-рибоза)полимеразы (PARP), которая рибозилирует и ингибирует гликолитический фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (GAPDH) (рис.1). Вследствие этого происходит



приостановление процесса расщепления глюкозы на стадии образования глицеральдегид-3-фосфата и фруктозо-6-фосфата, так что преобразование глюкозы в значительной степени идет по четырем патобиохимическим путям обмена веществ.

- **Альдоза-редуктазный путь:** токсическая аккумуляция сорбитола в нервных клетках (полиольный обмен веществ).
- **Активация гексозаминного пути,** который, блокируя пентозо-фосфатный путь, приводит к митохондриальному увеличению генерации $O_2^{\cdot -}$ и истощению запасов клеточного глутатиона.
- **Активация протеин-киназы C** путём внутриклеточной аккумуляции диацилглицерола (DAG).
- **Повышенное неферментное гликозилирование** белков, и образование AGEs (Advanced Glycation End Products – конечные продукты ускоренного гликозилирования).
- **Активация редокс-сенситивного транскрипторного фактора NFκB** (NFκB), который стимулирует транскрипцию и экспрессию проинфламаторных цитокинов, таких как TNFα.

Примечательно, что через активацию PARP и индукцию апоптоза при сахарном диабете ROS участвуют в уничтожении бета-клеток поджелудочной железы, выделяющих инсулин.

Тиаминзависимая транскетолаза – ключ к новой терапии

Оба промежуточных продукта – глицеральдегид-3-фосфат и фруктоза-6-фосфат, накапливающихся под влиянием митохондриального ROS-образования, – могут расщепляться с помощью аутогенного обезвреживающего фермента – транскетолазы до пентоза-5-фосфата и других безопасных фрагментов. **Бенфотиамин,** – жирорастворимое пролекарство – **повышает активность транскетолазы на 400%,** в то время как водорастворимый витамин B₁ (тиамин), будучи физиологическим биокатализатором транскетолазы, повышает ее активность только на 20%. Таким образом бенфотиамин подавляет те четыре патобиохимических пути обмена веществ (см. выше), которые совместно несут ответственность за возникновение опасных последствий заболевания сахарным диабетом. В ходе лабораторных испытаний на животных перорально вводимый бенфотиамин эффективно препятствовал развитию диабетической ретинопатии у крыс, у которых с помощью стрептозотоцина был индуцирован сахарный диабет. Под воздействием бенфотиамина показатель нарушений эндотелия, вызванных гипергликемией, – количество не клеточных капилляров глаза – через 36 недель находился на уровне здоровых животных, в то время как при обычном развитии болезни большинство периферических капилляров было разрушено и была индуцирована ретинопатия. Такими же обнадеживающими являются результаты экспериментальных исследований на животных по диабетической нефропатии и макроангиопатии. Если экстраполировать дозы, вводимые экспериментальным животным, на человека, то получится, что суточная доза бенфотиамина составляет от 400 до 600 мг. (4-6 драже Мильгаммы).

AGE продукты – «химические» часы организма

В ходе реакции Мейларда (Maillard), сахар (например глюкоза) сначала вступает в обратимую связь с аминокетонами (-NH₂) белка с образованием оснований Шиффа. При высоких концентрациях сахара и/или высоких температурах они необратимо осаждаются в виде уже более не расщепляющихся конечных продуктов ускоренного гликозилирования. AGEs могут не только способствовать образованию хрустящей корочки у жареного петушка или придавать пиву золотистый цвет. В организме человека они играют ключевую этиологическую роль в процессах старения и болезней, таких как атеросклероз, болезнь Альцгеймера и сахарный диабет. Наиболее известный из AGEs – это HbA_{1c}, значение которого и является показателем качества отрегулированности крови на содержание в ней сахара. Белок, будучи однажды гликолизированным, теряет свою физиологическую функцию. Поскольку у различных ROS продолжительность жизни обратно пропорциональна темпу образования AGEs, то они рассматриваются в качестве «химических часов» тела.

AGE продукты индуцируют сосудистую дисфункцию

Особое значение для патологического воздействия AGEs имеет их связь с рецептором AGE(RAGE), который имеется почти на всех клетках человеческого организма. Благодаря этому при участии кислородных радикалов происходит зависящая от киназы активация транскрипторного фактора NFκB. Он перемещается в ядро клетки и через генную экспрессию индуцирует синтез белков, которые оказывают выраженное инфламаторное (например TNFα), коагуляционное и вазоконстрикторное (например эндотелин-1) воздействие (рис.2).

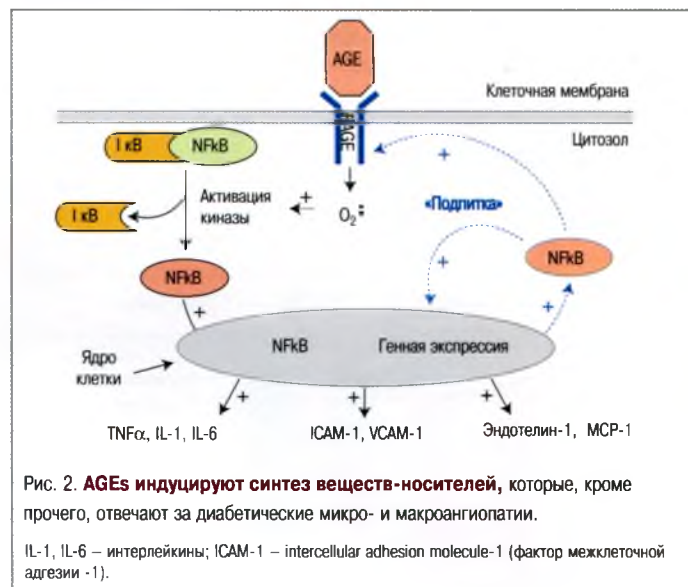


Рис. 2. AGEs индуцируют синтез веществ-носителей, которые, кроме прочего, отвечают за диабетические микро- и макроангиопатии.

IL-1, IL-6 – интерлейкины; ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1 (фактор межклеточной адгезии -1).

Одновременно с этим положительный механизм производит безостановочную обратную «подпитку» этой реакции между NFκB и RAGE. Следствием этого является хроническая воспалительная реакция сосудистого эндотелия, которая у пациентов с сахар-

ным диабетом, гиперхолестеринемией или почечной недостаточностью становится причиной микро- и макрососудистых осложнений.

Продукты питания, которые подвергались длительной варке, жарению на сковороде или на открытом огне, особенно богаты AGEs. Мясо, поджаренное на открытом огне, со средним содержанием 89,2 единицы AGEs на 1 грамм, относится к продуктам питания, наиболее богатым AGEs. Свежие фрукты и овощи, напротив, содержат крайне малое количество AGEs. Возможно, AGEs ответственны за повышенное распространение сердечно-сосудистых осложнений у диабетиков 2 типа. Недавно с помощью доплерографической лазерной флоуметрии было доказано, что пища с высоким содержанием AGEs на несколько часов ухудшает микрососудистую функцию у больных диабетом 2 типа и что предварительный приём бенфотиамина полностью устраняет этот эффект.

Эффективность бенфотиамина

Уже сейчас бенфотиамин является пероральным средством в терапии нейропатий. Его эффективность при диабетических нейропатиях документально подтверждена как при монотерапии (Бенфогамма® 150), так и для комбинации с витамином B₆ (Мильгамма® драже) четырьмя рандомизированными, плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями с общим количеством пациентов 168 человек. Сюда же нужно добавить положительные результаты 15-ти открытых исследований с общим числом пациентов 608 человек, причем 13 из этих исследований – специализированные исследования по лечению диабетической и алкогольной полинейропатии.

Исследование BEDIP

По данным рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования BEDIP пероральный прием бенфотиамина в дозировке 4x100 мг в день диабетиками 1 типа и 2 типа с симптоматикой дистально-симметрической нейропатии в течение трех недель привел к существенному улучшению показателей нейропатии (по Катценвальду). Особенно заметным было уменьшение болевых ощущений. Ощущение вибрации, которое измерялось при помощи биотезиометрии на верхних и нижних конечностях, в группе испытуемых постоянно улучшалось, в то время как в группе плацебо показатели оставались неизменными.

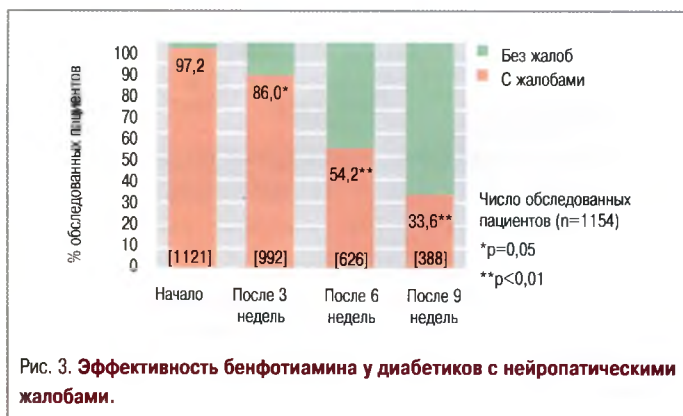


Рис. 3. Эффективность бенфотиамина у диабетиков с нейропатическими жалобами.

Разыскивается: Бенфотиамин

Субстанция: S-бензоилтиамин-O-монофосфат; жирорастворимое пролекарство, обладающее высокой степенью биодоступности.

Резорбция: в пропорциональных дозах, без кинетики насыщения.

Биодоступность (перорально): в 8,5 раз выше, чем у водорастворимых солей тиамин.

Фармакологическое действие: антинейропатическое, анальгетическое, эндотелий протективное.

Дозировка (перорально): от 100 до 300 мг в день (в отдельных случаях допустимо больше) как в виде монотерапии, так и в комбинации с витамином B₆.

Показания: нейропатии, синдром туннеля Карпала.

Клинически испытанные препараты:

Бенфогамма® 150, Мильгамма® драже

Хорошую эффективность и переносимость подчеркивают результаты другого масштабного наблюдения, проведенного с использованием препарата Мильгамма®. При этом документировались данные обследования пациентов с диабетической полинейропатией различной степени тяжести путем открытого, многоцентрового исследования в течение девяти недель. 86% пациентов (n = 1154, средний возраст 63 года) страдали сахарным диабетом 2 типа, 14% – сахарным диабетом 1 типа; средняя продолжительность болезни составляла десять лет.

Терапевтические результаты были впечатляющими: количество пациентов с типичными для нейропатии жалобами, такими как жжение, онемения и парестезии в ступнях и икрах ног уменьшилось с 97,2% в начале до 33,6% после девятинедельной терапии с применением бенфотиамина (Мильгамма®) (рис. 3). При этом обозначилась явная зависимость эффекта от дозировки: прием перорально два раза в день по 150 мг бенфотиамина принес значительно лучшие результаты, чем только однократный прием 150 мг в день.

Итог

- Клинические исследования доказывают, что бенфотиамин является эффективным средством антинейропатического и анальгетического характера.
- Бенфотиамин тормозит четыре, обусловленных гипергликемией патологических пути обмена веществ. Его эффективность при эндотелиальных осложнениях, при автономной нейропатии, так же как и при диабетической ретинопатии и нефропатии подробно задокументирована. Таким образом, от бенфотиамина следует ожидать всеобъемлющей и всесторонней защиты от типичных последствий диабета – повреждений глаз, сердца, мозга и нервов.
- Поскольку AGEs, образующиеся при гипергликемическом состоянии обмена веществ, выполняют ключевую функцию при патогенезе многочисленных заболеваний, таких как атеросклероз, почечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, как и при обычных процессах старения, то приём бенфотиамина можно рекомендовать и в таких случаях.