

И.В. Гурьева, д.м.н., профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Терапевтические возможности бенфотиамина



И.В. Гурьева

Сахарный диабет (СД) остается одним из наиболее серьезных хронических заболеваний, приводящих к инвалидизирующим осложнениям. Количество людей, больных СД, продолжает катастрофически увеличиваться.

На Международном форуме «Объединиться для борьбы с сахарным диабетом» в г. Москве в 2008 г. озвучены российские данные о ежегодном выявлении СД у 300 тыс. человек; инфаркта миокарда, вызванного СД, — у 276 тыс.; почечной недостаточности, обусловленной СД, — у 38 тыс. Вследствие развития осложнений, вызванных диабетом, у 22 тыс. человек возникла необходимость в проведении ампутации нижних конечностей. Предполагается, что количество больных с недиагностированным СД может достигать 5 млн человек.

В настоящее время продолжается поиск новых терапевтических возможностей, позволяющих предотвратить негативные последствия хронической гипергликемии.

Одной из потенциальных терапевтических стратегий является изучение использования тиамин и бенфотиамина, блокирующих основные биохимические пути сосудистых повреждений, вызванных хронической гипергликемией.

В 1996 г. исследователи обнаружили, что потенциальными свойствами предотвращать образование конечных продуктов гликирования (КПГ) обладает тиаминпирофосфат — активная форма тиамин и бенфотиамина. Тиаминпирофосфат оказался способным останавливать образование превращения продукта Амадори в КПГ. Кроме того, было обнаружено, что тиаминпирофосфат способен в условиях гипергликемического стресса обеспечивать «сброс» избытка метаболитов глюкозы путем активации энзима транскетолазы. Благодаря активации транскетолазы бенфотиамин уменьшает содержание о глицеральдегид-3-фосфата и фруктозо-6-фосфата путем их конверсии в неактивные пентозо-5-фосфат и эритроцитозо-4-фосфат и впоследствии ингибирует образование КПГ, гексозамина и протеинкиназы С, оказывающих эндотелийповреждающее действие.

В экспериментальных и клинических исследованиях изучалась способность бенфотиамина предотвращать такие осложнения СД, как нейро-, ретино- и нефропатия. На клеточном уровне эффект препарата в 5-25 раз превышает действие обычного тиамин. Кроме того, токсичность бенфотиамина меньше, чем тиамин (A. Greb, R. Bitsch, 1998).

Диабетическая нейропатия

Бенфотиамин предотвращает развитие диабетической нейропатии, что подтверждено в ряде исследований. Отмечается дозозависимый эффект препарата, наиболее значимый при его применении в высоких дозах (600 мг/сут). Комбинация бенфотиамина и пиридоксина (витамина В₆), а также цианокобаламина (витамина В₁₂) предотвращает прогрессирование нейропатии, что подтверждается улучшением симптомов, сенсорных функций, порога вибрационной чувствительности (ПВЧ) и скорости нервного проведения. У больных СД

с дефицитом тиамин после бариатрического вмешательства, а также при алкогольной нейропатии введение бенфотиамина приводит к быстрому купированию симптомов тиаминной недостаточности. В настоящее время с позиций эффективности и безопасности бенфотиамин рассматривается как препарат первого выбора для предотвращения прогрессирования нейропатии.

Нейропротекторное действие бенфотиамина показано в четырех слепых клинических рандомизированных исследованиях (табл.).

В двух последних плацебо контролируемых исследованиях у пациентов с диабетической полинейропатией продемонстрировано комбинированное положительное действие препарата как на симптомы нейропатии, так и на ее клинические проявления. В исследовании BEDIP (BENfotiamine in the treatment of DIabetic Polyneuropathy) пероральный прием бенфотиамина в дозе 400 мг/сут у больных СД 1 и 2 типа с признаками периферической симптомной нейропатии в течение 3 нед привел к статистически значимой положительной динамике показателей шкалы нейропатических ощущений, особенно болевой составляющей («стреляющих» болей, жжения в стопах), по сравнению с плацебо. Отмечена более высокая рейтинговая оценка, данная врачами и пациентами, при сравнении групп. Не наблюдалось статистически значимых улучшений ПВЧ, что скорее всего объясняется временными параметрами исследования. Однако клиническое улучшение, возможно, является наиболее важным результатом исследования.

В 6-недельном исследовании BENDIP (BENfotiamine in DIabetic Polyneuropathy) выявлен положительный эффект бенфотиамина в дозе 600 мг на нейропатические симптомы. В обоих исследованиях эффект препарата не зависел от уровней HbA_{1c} и гликемии. Основным его преимуществом, показанном в исследовании, является минимальный риск побочных эффектов.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия является угрожающим здоровьем и жизни, постоянно прогрессирующим осложнением диабета. Она характеризуется значительными структурными перестройками в почках, а именно: утолщением базальной мембраны клубочков, гломерулярной гипертрофией, склерозом, экспансией мезангиальных клеток, тубулоинтерстициальным фиброзом и воспалением. Бенфотиамин в больших дозах предотвращает развитие диабетической нефропатии, воздействуя вышеописанным путем активации транскетолазы в почечных клубочках и уменьшая отложения КПГ, снижая воспаление и окислительный стресс и уменьшая тем самым микро- и макропротеинурию, а также прогрессирование поражения почек.

Комбинация бенфотиамина и фенофибрат в экспериментальном исследовании показала синергический эффект в плане предотвращения прогрессирования диабетической нефропатии у крыс.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием больных СД 2 типа на стадии микроальбуминурии исследовали функцию почек при применении бенфотиамина и плацебо в течение 12 нед совместно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Несмотря на лечение бенфотиамином, снижения степени микроальбуминурии не произошло, что может быть связано с коротким периодом исследования.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия считается основной причиной слепоты. Ранняя и селективная потеря перicyтов и утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки являются ключевыми моментами, определяющими клинический прогноз. Введение больших доз бенфотиамина крысам со стрептозотоциноиндуцированным диабетом предотвращало накопление КПГ и таким образом препятствовало развитию ретинопатии. Кроме того, препарат предупреждал увеличение уровня гексозаминов, а также снижал вызванную альдозоредуктазой экспрессию мРНК и повышенную концентрацию глюкозы в клетках. Помимо данных воздействий, бенфотиамин предотвращал диабетическую ретинопатию у экспериментальных животных путем нормализации апоптоза pericyтов и обмена экстрацеллюлярного матрикса.

Кроме описанного КПГ-зависимого действия бенфотиамина, по-видимому, существует и КПГ-независимый путь его воздействия, заключающийся в восстановлении глутатиона и снижении окислительного стресса, что показано в эксперименте по нормализации эндотелиальной функции у крыс без диабета.

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция — наиболее значимое патофизиологическое звено генерализованного процесса поражения сосудов при СД. Эндотелий регулирует сосудистый тонус. Дисфункция эндотелия ведет к снижению способности сосудов к расширению, протромботическому и провоспалительному состоянию сосудистой стенки. К эндотелиальной дисфункции могут приводить снижение образования оксида азота в эндотелии, а также окислительный стресс. Дополнительное воздействие таких факторов, как курение, прием алкоголя и окислительный стресс, вызванный приемом пищи с повышенным уровнем КПГ, усиливает эндотелиальную сосудистую дисфункцию.

Бенфотиамин предотвращает микро- и макрососудистую дисфункцию, что показано в нескольких клинических исследованиях. Предупреждение микрососудистой эндотелиальной дисфункции при приеме больших доз бенфотиамина (1050 мг в течение 3 дней) показано в эксперименте с участием добровольцев; оно выражалось в нормализации прандиального микрососудистого ответа в пробе с реактивной гиперемией. В исследовании, проведенном у больных СД 2 типа, продемонстрировано уменьшение вазоконстрикции после приема пищи, богатой КПГ (подвергнутой длительной термической обработке при высокой температуре), что может свидетельствовать о лучшей функции эндотелия капилляров в условиях агрессивного воздействия продуктов, способствующих «старению» сосудов.

Бенфотиамин оказывает противовоспалительное действие, уменьшая не только глюкозотоксический, но и липотоксический эффект; в эксперименте на животных с СД препарат предотвращал апоптоз, индуцированный липополисахаридами, посредством снижения экспрессии протеина каспазы-3 и ядерного фактора PARP. В результате показана возможность применения бенфотиамина в лечении хронического воспаления.

Диабетическая кардиомиопатия

СД является фактором риска развития сердечной недостаточности независимо от коронарного атеросклероза и артериальной гипертензии. В результате выработки факторов, индуцированных гипергликемией, происходят изменения структуры и функции кардиомиоцитов, провоцирующих развитие диабетической кардиомиопатии.

Диабетическая кардиомиопатия характеризуется внезапным началом; проявляется обратимой изолированной диастолической дисфункцией, которая прогрессирует со временем в глобальную сердечную недостаточность, сопровождающуюся ремоделированием миокарда и дилатацией камер сердца.

В экспериментальном исследовании на животных введение бенфотиамина улучшало систолическую и диастолическую функции и предотвращало повышение конечного диастолического давления, а также расширение камер сердца. Кроме того, бенфотиамин улучшал перфузию сердца, снижал апоптоз кардиомиоцитов и предотвращал развитие интерстициального фиброза. Продемонстрировано, что данный эффект обусловлен воздействием на экспрессию фактора Akt/Pim-1, активации пентозофосфатного пути, подавление окислительного стресса, предотвращение аккумуляции КПГ в кардиомиоцитах.

Таким образом, применение препаратов, содержащих бенфотиамин (Мильгамма), имеет многопрофильный эффект при лечении лиц, страдающих СД. Терапевтические перспективы бенфотиамина открывают новые возможности патогенетического лечения сосудистых осложнений СД.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Фарматека. Эндокринология, 2010, № 16 (210), с. 26-30.



Автор, год исследования	Число больных	Препарат и доза	Длительность, нед	Результат
Ledermann, 1989	20	БТ 320 мг/сут + В ₆ + В ₁₂	3	ШНО+, ПВЧ+
Stracke, 1996	24	БТ 320 мг/сут, далее 120 мг/сут	12	ПВЧ+. СП по малоберцовому нерву+
Naupf, 2005	40	БТ 400 мг/сут	3	ШНО+, ПВЧ+
Stracke, 2008	165	БТ 300 мг/сут, 600 мг/сут	6	Симптомы+

Примечания: БТ — бенфотиамин; ШНО — шкала нейропатических ощущений; СП — скорость проведения; + — улучшение.