ZU_2012_Nevro_1_START.qxd 30.03.2012 12:57 Page 43

К.О. Зуєв, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Бенфотіамін і теорія ускладнень цукрового діабету Майкла Браунлі

Історія науки, зокрема медичної, рясніє прикладами, коли погляд на добре відомі проблеми зовсім з іншого боку відкривав нові обрії у розробці теми і давав неочікуване вирішення проблеми. Тобто там, де звичайно застосовувані засоби були безсилі, новий метод, який ґрунтується на новому погляді на проблему, давав вражаючі результати.

Поглянемо на проблему пошкодження уразливих клітин, тканин і в цілому органів при цукровому діабеті (ЦД) з іншого боку. У першу чергу розберемося, що таке уразливі клітини. Дійсно, чому за хронічної гіперглікемії, яка є наслідком і субстратом ЦД, незважаючи на те, що майже всі клітини організму перебувають під впливом підвищеної концентрації глюкози, від її надлишку потерпають тільки окремі клітини, а саме клітини ендотелію, мезангіоцити ниркових клубочків, нервові клітини і клітини оболонок нервів (клітини Шванна)? Відомо, що саме ураження цих клітин і є субстратом для розвитку мікросудинних ускладнень ЦД – діабетичної ретинопатії, нефропатії, а також діабетичної нейропатії.

Відповіддю на запитання, чому ці клітини є найбільш уразливими серед інших, є особливість їх засвоєння глюкози з кров'яного русла. Справа в тому, що саме в ці клітини глюкоза потрапляє без участі інсуліну, тобто шляхом пасивної дифузії. Отже, наскільки високим є рівень глюкози у плазмі крові, настільки він буде високим і всередині цих клітин. Зрозуміло, що такий надлишок глюкози всередині цих клітин не може бути засвоєним ними і вони починають страждати від перевантаження нею. Про те, якими шляхами впливає надлишок глюкози на уразливі клітини, мова йтиме далі. Тобто, з цієї точки зору акценти від рівня цукру у плазмі крові зміщуються у бік рівня глюкози всередині уразливих клітин. Назріла, здається, необхідність увести новий на відміну від гіперглікемії термін «гіперглікоцитоз», зосереджуючи таким чином увагу на надлишку глюкози всередині клітини, а не у крові як причині розвитку діабетичних ускладнень. Забігаючи наперед, хотілося б зазначити, що, якби ми мали у своєму арсеналі засіб, який міг би перешкоджати проникненню глюкози в уразливі клітини, або який звільняв би уразливі клітини від надлишку глюкози зсередини, тоді б ми могли так само ефективно захищати пацієнтів від розвитку ускладнень ЦД, як за допомогою терапії, спрямованої на нормалізацію рівня глюкози у плазмі крові.

Збирання частинок пазла: шляхи пошкодження уразливих клітин при ЦД

Глюкоза – найважливіший будівельний та енергетичний субстрат для всіх клітин організму. За її нестачі клітина починає страждати. Проте, коли у клітині порівняно з її фізіологічними потребами глюкоза виявляється в надлишку, клітина починає страждати вже від перевантаження глюкозою. Куди прямує надлишок глюкози всередині клітини, добре вивчено – на утворення інших, на жаль, токсичних для клітини сполук. Шляхи утворення цих сполук відомі – це поліоловий шлях, шлях утворення продуктів неензиматичного глікозилювання, шлях активації протеїнкінази С, гексозаміновий шлях і шлях утворення перекисних сполук (вільних радикалів, реактивних сполук кисню) або так званий оксидативний стрес.

2004 року на сесії Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) виступав з бантингською (у галузі патофізіології ЦД – Прим. авт.) лекцією відомий професор-ендокринолог із США Майкл Браунлі. Лекція «Патобіологія ускладнень діабету. Універсальний механізм» викликала неабиякий інтерес – її текст пізніше було опубліковано у журналі Diabetes. Професор Браунлі, який сам страждає на діабет з 8 років, порівняв шляхи пошкодження уразливих клітин із частинками пазла, які, як він уважав, треба зібрати разом, щоб зрозуміти генез розвитку ускладнень діабету на молекулярному рівні. М. Браунлі пов'язав гіперпродукцію реактивних сполук кисню (ROS, reactive oxygen species) внаслідок оксидативного стресу з активацією інших чотирьох патологічних шляхів, які вказано вище.

Шляхи ці, кожний окремо, досить ґрунтовно вивчені на цей час. Сьогодні маємо різної ефективності спроби запропонувати терапевтичні агенти для усунення їх впливу на уразливі клітини. Інгібітори альдозоредуктази, блокатори протеїнкінази С, блокатори утворення кінцевих сполук неензиматичного глікозилювання (AGEs), антиоксиданти – історія впровадження цих засобів у клініку, на жаль, невтішна. Саме тому цукрознижувальна терапія зараз є лідируючою для профілактики і лікування ускладнень ЦД. Проте стає зрозумілим, що навіть ефективне усунення утворення токсичних сполук унаслідок блокади одного з вищеперелічених шляхів не зупинить прогресування ускладнень діабету, бо незаблокованими залишаться інші шляхи перетворення глюкози і її метаболітів.

Шляхи усунення надлишку глюкози всередині уразливих клітин

Якби доповідь професора Браунлі полягала лише у висвітленні шляхів пошкодження уразливих клітин при діабеті, навряд чи він увійшов би в історію діабетології. Саме він запропонував універсальний підхід до усунення надлишку глюкози з внутрішньоклітинного простору. З цією метою Майкл Браунлі запропонував три терапевтичних підходи. Два з них – це інгібітор PARP (полі(АДФ-рибози) полімерази – з англ. poly(ADP-ribose) polymerase), який, на жаль, поки що не дійшов до клініки, й антиоксиданти (пропозиція не нова, проте точка прикладання й очікувані ефекти подають надію). Висвітлення цих підходів потребує окремого повідомлення. На третьому підході до профілактики і лікування ускладнень діабету хотілося б зупинитися докладніше, бо, на мою думку, він є найбільш перспективним. Його, до речі, М. Браунлі поставив на перше місце серед інших.

Відомо, що в усіх клітинах глюкоза шляхом гліколізу переробляється до вуглекислого газу і води. Саме тоді, коли гліколітичний шлях уже не в змозі переробити збільшену кількість глюкози, її надлишок прямує до вищеописаних п'яти шляхів, у яких утворюються токсичні сполуки. Окрім гліколітичного шляху переробки глюкози існує ще й інший, так званий пентозний шунт (шлях Ембдена-Мейергофа-Парнаса). Спрямувавши надлишок метаболітів глюкози до цього шляху, можна було б звільнити клітину і попередити утворення токсичних сполук у вищеописаних патологічних шляхах переробки глюкози.

Разом з тим в умовах надлишкової концентрації глюкози всередині клітини (гіперглікоцитозу) цей шунт не спрацьовує. На вході до пентозного циклу знаходиться фермент, який ніби пропускає проміжні сполуки перетворення глюкози, які утворюються у гліколітичному шляху, далі. Цей лімітуючий пентозний фермент називається транскетолазою. Активність транскетолази залежить від наявності всередині клітини її кофактора – тіаміну. Тобто збільшення вмісту тіаміну всередині клітини посилює активність транскетолази і таким чином збільшує переробку метаболітів глюкози в пентозному шунті, звільняючи клітину від надлишку глюкози всередині клітини.

Активатори транскетолази – новий клас препаратів для профілактики і лікування ускладнень діабету

Здавалося б, що складного у збільшенні концентрації тіаміну всередині клітини: препарати тіаміну доступні й розповсюджені. Проте, якщо розглянути фармакокінетику різних сполук тіаміну, стане зрозумілим, що це непросте завдання. Справа в тому, що більшість сполук тіаміну водорозчинні (тіаміну гідрохлорид, мононітрат, дисульфід та ін.). Саме водорозчинність цих сполук стає на заваді на шляху подолання ними подвійного ліпідного шару, який становить оболонку клітин. Тому біодоступність більшості водорозчинних сполук тіаміну стосовно внутрішньоклітинного простору є незначною (не більше 5%) при всіх шляхах введення: як пероральному, так і парентеральному. Подолати подвійний ліпідний бар'єр на шляху тіаміну до внутрішньоклітинного простору стало можливим завдяки синтезу жиророзчинних сполук тіаміну (бенфотіамін, фурсультіамін, сальбутіамін та ін.) ще у 50-ті роки минулого сторіччя. Із жиророзчинних сполук тіаміну бенфотіамін володіє найбільшою біодоступністю.

Завдяки підвищеній порівняно з усіма іншими сполуками тіаміну біодоступності бенфотіамін характеризується й іншими, набагато потужнішими фармакодинамічними властивостями. Так, доведено, що здатність до активації транскетолази за допомогою бенфотіаміну на порядок вища (до 250%), ніж у водорозчинних похідних тіаміну (до 25%). Саме завдяки таким властивостям М. Браунлі виділив бенфотіамін у новий клас препаратів, спрямованих на попередження і лікування ускладнень ЦД – клас так званих активаторів транскетолази.

Наслідки збільшення активності транскетолази в уразливих клітинах

Посилення переробки метаболітів глюкози в пентозному шунті завдяки збільшенню активності транскетолази за допомогою бенфотіаміну має дійсно вражаючі наслідки. Справді епохальним у вивченні цього питання є дослідження H.P. Hammes і співавт. (1991). Експериментуючи із сітківкою тварин з індукованим діабетом, дослідники встановили, що терапія бенфотіаміном упродовж 9 міс призвела до збільшення активності транскетолази і зменшення утворення всередині клітин шкідливих продуктів трьох патологічних шляхів: шляху активації протеїнкінази С, шляху утворення кінцевих продуктів неензиматичного глікозилювання (AGEs), а також гексозамінового шляху. Унаслідок цього у лабораторних тварин з діабетом, яким призначали бенфотіамін, було попереджено ураження сітківки, яке прогресувало у тварин з діабетом, які не отримували лікування бенфотіаміном.

Через декілька років у роботі E. Berrone та співавт. (2006) також на культурі клітин сітківки було показано зменшення концентрації кінцевих продуктів поліолового шляху. Ще через 2 роки було доведено пряму антиоксидантну дію бенфотіаміну в дослідженні U. Schmid і співавт. Тобто сьогодні доведеним є той факт, що бенфотіамін шляхом активації транскетолази попереджає утворення шкідливих сполук у всіх п'яти патологічних шляхах, які пошкоджують уразливі клітини при ЦД. Жоден з терапевтичних агентів, доступних для застосування у клініці, не має такої ефективності, тим більше настільки доведеної.

Ускладнення діабету – наслідок гіпотіамінемії

Доповнив гіпотезу М. Браунлі про зв'язок рівня тіаміну в організмі хворих на ЦД у своїй праці Поль Торнеллі. Його дослідницькою групою було доведено, що у 76% хворих на ЦД 1 типу і в 75% хворих із ЦД 2 типу порівняно зі здоровими обстежуваними виявлявся знижений рівень тіаміну у плазмі крові. Зниження рівня тіаміну у хворих на діабет виникає внаслідок збільшення екскреції його нирками: у 24 рази у хворих на ЦД 1 типу та в 16 разів у хворих на ЦД 2 типу ($p<0,001$). Також у хворих на діабет було виявлено напруження клітинних механізмів, спрямованих на підвищення абсорбції тіаміну в умовах недостатнього його надходження із плазми крові, яке було встановлено за збільшенням концентрації білків-переносників тіаміну (thiamine transporters – THTR-1 і THTR-2) в еритроцитах. Крім того, відмічено зниження активності транскетолази еритроцитів у хворих на діабет, яке корелювало зі збільшенням рівня альбуміну в сечі та сполуками, які провокують дисфункцію ендотелію (розчинною молекулою адгезії 1 типу, sVCAM-1). Отже, гіпотіамінемія, імовірно, є незалежним фактором ризику виникнення і прогресування ускладнень ЦД.

Бенфотіамін у лікуванні ускладнень діабету

Традиційно вітаміни групи В застосовують під час лікування різноманітних нейродегенеративних захворювань. Тому найбільшу кількість плацебо-контрольованих досліджень бенфотіаміну проводили саме у популяції хворих з різними видами нейропатій, зокрема з діабетичною полінейропатією. Проте з огляду на теоретичні засади, викладені вище, хотілося б зауважити, що терапевтичний діапазон бенфотіаміну набагато ширший і, можливо, незабаром ми будемо мати докази клінічної ефективності цього терапевтичного агента у лікуванні й інших мікросудинних ускладнень ЦД (нефропатії й ретинопатії).

Теоретичні передумови корекції дисфункції ендотелію у хворих на діабет за допомогою бенфотіаміну є доволі широкими. Сьогодні вже є вірогідні докази ефективності бенфотіаміну у профілактиці й лікуванні діабетичної ретинопатії та нефропатії у дослідах на лабораторних тваринах. Потужність і стійкість клінічного ефекту в людській популяції у плані лікування ендотелійзалежних ускладнень діабету потребують подальшого вивчення, але треба зазначити, що кожного року кількість літератури про бенфотіамін зростає в геометричній прогресії в усіх куточках нашої планети, що пояснює високий науковий інтерес до цього терапевтичного агента.

Список літератури знаходиться в редакції.