

МІЛЬГАМА®

**ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ
ТЕРАПІЇ НЕЙРОТРОПНИМИ
ПРЕПАРАТАМИ!**



ПОКАЗАННЯ:

Ендокринологія

- патогенетична терапія та профілактика ускладнень цукрового діабету

Неврологія

- неврит
- невралгія
- полінейропатія різного генезу
- міалгія
- корінцеві синдроми
- ретробульбарний неврит
- герпетичні ураження
- парез лицьового нерву
- системні неврологічні захворювання внаслідок дефіциту вітамінів групи В (деякі види астенії)

Гастроентерологія

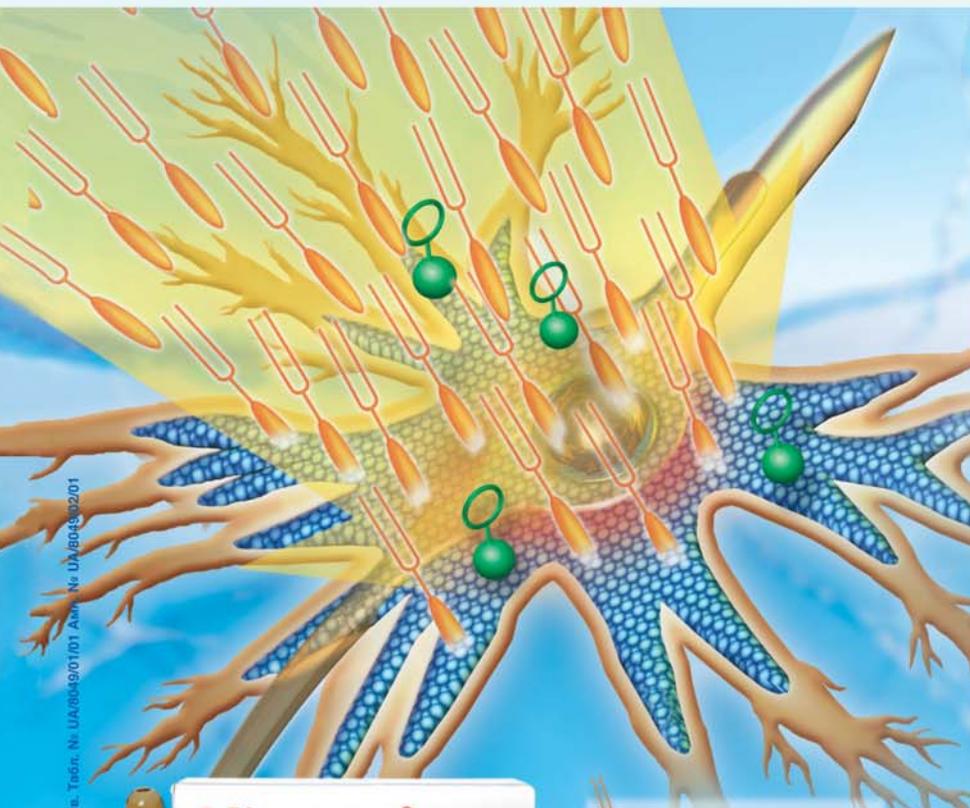
- порушення абсорбції вітамінів при різних захворюваннях органів ШКТ

Травматологія

- патологія опорно-рухового апарату
- травматичні ураження

Офтальмологія

- зниження інервації очей
- швидка втомлюваність очей



БЕНФОТІАМІН
Інші сполуки тіаміну

Мільгама®
Milgamma®

5 ампул по 2 мл
Стерильно!

МІЛЬГАМА®
Milgamma®

60 ТАБЛЕТОК

МІЛЬГАМА®
Milgamma®

30 ТАБЛЕТОК

WÖRWAG
PHARMA

**ТАБЛЕТКИ З
БЕНФОТІАМІНОМ**

Представництво компанії
«Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина
04112, Київ, вул.Дегтярівська, 62,
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Бенфотиамин как средство коррекции эндотелиальной дисфункции

Концепции, усилия и ограничения

Современная концепция профилактики эндотелийзависимых осложнений сахарного диабета (СД) (нефропатия, ретинопатия, атеросклероз) и нейропатии основывается в основном на воздействии на содержание глюкозы в плазме крови. Полученные в крупных интервенционных исследованиях результаты в отношении эффективности сахароснижающей терапии позволяют достоверно сократить количество осложнений СД у пациентов с удовлетворительным метаболическим контролем (гликозилированный гемоглобин – HbA_{1c} – 6,5–7%) по сравнению с лицами с декомпенсированным состоянием (UKPDS Group, 1998; DCCT/EDIC Study Research Group, 2005). Однако дальнейшее ужесточение гликемического контроля в направлении достижения “идеальной” компенсации гипергликемии ($HbA_{1c} < 6,5\%$), в частности у пациентов с СД 2 типа (СД2), к сожалению, согласно данным последних исследований (ADVANCE, ACCORD, VADT), не приводит к улучшению прогноза (ADVANCE Collaborative Group, 2008; Duckworth W. et al., 2009; Havas S., 2009).

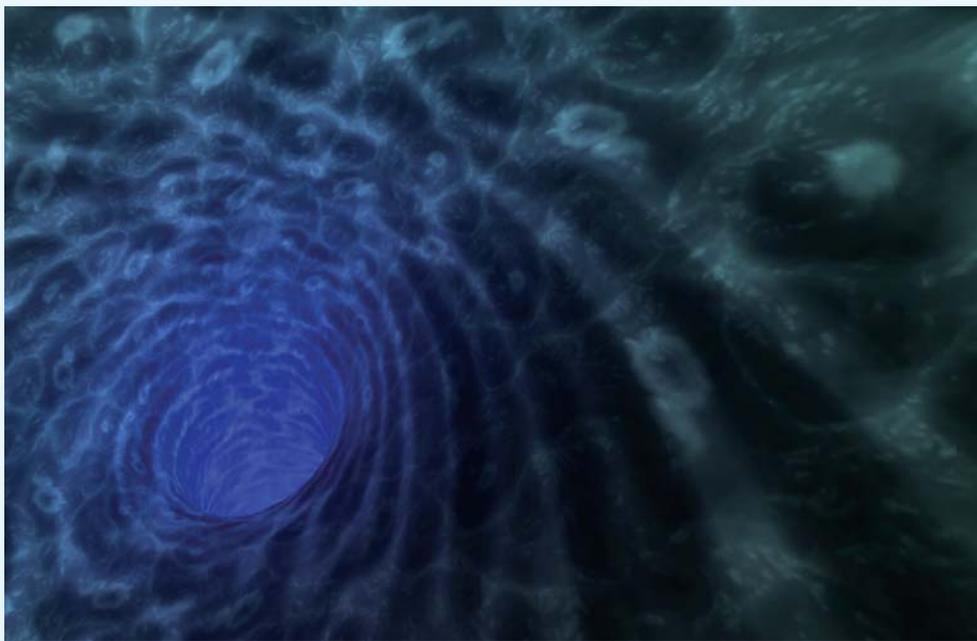
Так, в масштабном исследовании ADVANCE комбинированная сахароснижающая терапия на протяжении 5 лет с достижением уровня HbA_{1c} 6,5% и ниже у более чем пяти тысяч пациентов с СД2 в сопоставлении с показателями в равночисленной группе сравнения не привела к сокращению практически никаких осложнений заболевания: как макрососудистых (ИБС, в т. ч. инфаркт миокарда – ИМ, внезапная смерть, сердечная недостаточность и проч., инсульт и другие проявления цереброваскулярной болезни), так и микрососудистых (нефропатия, ретинопатия), а также – возникновения или прогрессирования нейропатии. Исключением здесь оказался факт позитивного эффекта в отношении лабораторных показателей микро- и/или микроальбуминурии (без влияния на потребность в заместительной почечной терапии, а также на риск смерти от почечной недостаточности) (ADVANCE Collaborative Group, 2008). Сходные данные были

получены и в подобном по дизайну исследовании VADT (Duckworth W. et al., 2009). В то же время в исследовании ACCORD интенсивная гипогликемическая терапия привела даже к увеличению смертности пациентов, из-за чего исследование было досрочно прекращено (Havas S., 2009). В свете этого очевидна, своего рода, неожиданная и неутешительная картина: даже при “идеальной” компенсации гликемии у больных СД2 возможности улучшения прогноза ограничены. Иными словами, современная терапия, направленная на нормализацию уровня глюкозы в крови при СД2 в плане профилактики почти всего спектра его осложнений, имеет свой предел.

Возможные решения

Как утверждает, в частности, коллектив авторов исследования ADVANCE в своей публикации, необходим так называемый многофакторный подход (направленный на коррекцию всех модифицируемых факторов риска для предотвращения осложнений СД) то есть – более широкое назначение средств групп статинов, антитромботических агентов и антигипертензивных препаратов. К слову, использование всего

Константин Зуев



указанного спектра медикаментозных воздействий в популяции больных СД2 в исследовании ADVANCE (группе интенсивного лечения) было довольно “скромным” – лишь, соответственно, у 16,9–20–19,4% пациентов для каждой из трёх фармакологических групп (ADVANCE Collaborative Group, 2008).

Другим направлением может стать разработка/применение новых гипогликемических агентов с дополнительным влиянием на прочие, помимо гипергликемии, факторы риска у больных СД, а именно – гиперхолестеринемия, гиперкоагуляцию, ожирение, гиперурикемию и т. д. На текущий момент в клинической практике уже “обосновались” новые препараты, в частности, ингибиторов дипептилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида-1. Впрочем, при этом пока имеются лишь сведения об их влиянии на биохимические показатели и клинические параметры при СД (гликемия, липидемия, активность печёночных энзимов, артериальное давление и масса тела (Pratley R.E., Gilbert M., 2008). Данных же об их влиянии на четкие “конечные точки” – смертность, макроваскулярные события, частоту специфических осложнений СД – пока не имеется (Mafong D.D., Henry R.R., 2009).

Принципиально иной с патогенетической точки зрения подход в профилактике осложнений СД – воздействие не на уровень гликемии, а на содержание глюкозы внутри уязвимых (подверженных глюкозотоксичности – прим. ред.) клеток. К таковым относят все клетки инсулиннезависимых тканей (Kaiser N. et al., 1993). В частности, к эндотелиоцитам в настоящее время приковано внимание многих учёных, так как именно с их поражением и развитием, соответственно, дисфункции эндотелия связывают грозные осложнения СД (нефропатия, ретинопатия, атеросклероз) (Endemann D.H., Schiffrin E.L., 2004). Спектр медикаментозных агентов, призванных корригировать дисфункцию эндотелия, уже довольно широк: гипотензивные, гиполипидемические, антитромбоцитарные агенты, антикоагулянты и антиоксиданты. Тем не менее, несмотря на столь широкий выбор, проблема дисфункции эндотелия продолжает оставаться до конца не решённой. В настоящем обзоре речь пойдёт о возможностях применения жирорастворимого производного тиамин – бенфотиамин – для коррекции дисфункции эндотелия в первую очередь у больных СД.

Бенфотиамин – “ренессанс” на фоне 105 лет истории ...

Ещё в начале XX века выраженный алиментарный дефицит тиамин, названный бери-бери, стали клинически классифицировать на “сухую” и “влажную” формы (Wright H., 1905). К “сухой” относили случаи с преимущественным поражением периферической нервной системы, к влажной – с выраженным отёчным синдромом по причине развития сердечной недостаточности. В наши дни, когда развитие сердечной недостаточности в первую очередь связывают с нарушениями на уровне эндотелия сосудов, идея о применении тиамин для коррекции эндотелиальной дисфункции переживает поистине ренессанс. Традиционно применяемый в области терапии заболеваний периферической нервной системы тиамин, обрёл как бы второе рождение, получив новые показания с приобретением свойства растворимости в жирах.

Действительно, именно уникальные особенности фармакокинетики бенфотиамин позволили значительно расширить показания к его применению. Бенфотиамин, благодаря уникальному свойству высокой растворимости в жирах, способен свободно проникать через липидный бислой клеточных мембран и создавать высокие концентрации тиамин внутри клеток-мишеней (Bitsch R. et al., 1991; Loew D., 1996; Schreeb K.H. et al., 1997; Greb A., Bitsch R., 1998; Hilbig R., Rahmann H., 1998; Lonsdale D., 2006), в том числе – эндотелиоцитов. Являясь кофактором многих внутриклеточных ферментных систем, тиамин в соответствии с последними научными данными, как оказалось, может препятствовать проявлениям глюкозотоксичности в уязвимых клетках (Brownlee M., 2001).

Уменьшение глюкозотоксичности под воздействием бенфотиамин

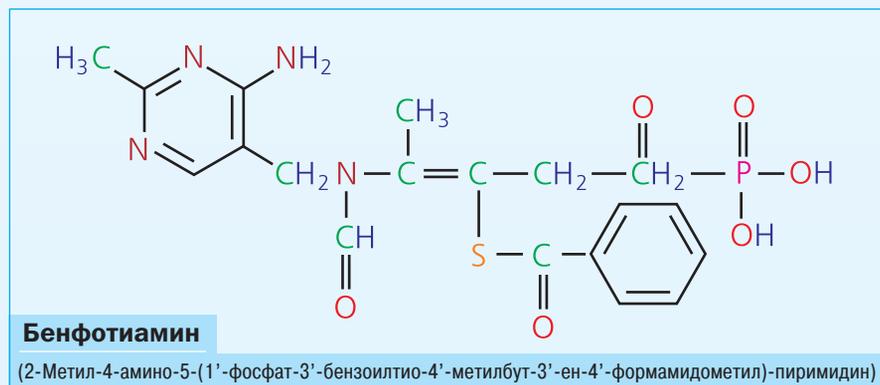
Блокада пути активации протеинкиназы С, гексозаминового пути и механизма образования конечных продуктов избыточного гликирования

В настоящее время основные механизмы повреждения клеток-мишеней, прежде всего – эндотелиальных клеток и нейронов, при СД (механизмы глюкозотоксичности) в основном известны. Важнейшие среди них:

- > путь активации протеинкиназы С
- > гексозаминовый путь
- > путь образования конечных продуктов избыточного гликирования (Advanced Glycation End Products – AGE)
- > полиоловый путь
- > оксидативный стресс (Brownlee M., 2001).¹

Патогенетическую роль каждого из этих путей в развитии дисфункции эндотелия трудно переоценить. Так, активация некоторых изоформ протеинкиназы С в клетках-мишенях приводит, с одной стороны, к снижению содержания протекторных для эндотелия факторов, с другой к повышению уровня факторов эндотелий-агрессивных. В частности, происходит снижение синтеза вазодиллятора NO эндотелийзависимой NO-синтазой (eNOS) и повышение концентрации вазоконстриктора эндотелин-1. Параллельно имеет место увеличение концентрации сосудистого фактора роста, ответственного за проницаемость сосудов и неопластический ангиогенез, уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1) и тромбоцитарного (транс-

¹ Влияние бенфотиамин на первые три из них открыли Hammes H. и сотрудники в 2003 году (прим. авт.)



формирующего – прим. ред.) ростового фактора β (transforming growth factor- β – TGF β), что приводит к ограничению фибринолиза и повышению агрегации тромбоцитов. Кроме того, активация под воздействием протеинкиназы C ядерного фактора-каппа-B (NF- κ B) результирует в амплификации экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) и ряда других (Studer R.K. et al., 1993; Feener E.P. et al., 1996; Ishii H. et al., 1996; Koya D. et al., 1997; Kuboki K. et al., 2000). В свою очередь, результатом активации гексозаминового пути является интенсификация транскрипции TGF β и повышение уровня PAI-1 с последующим увеличением риска тромбообразования (Federici M. et al., 2002). О пути образования AGE и механизмах оксидативном стрессе речь пойдёт ниже.

Исследователями группы под руководством Н. Hammes подчёркивалось, что **бенфотиамин не влияет ни напрямую, ни опосредованно на "ферменты, ответственные за образование повреждающих молекул в этих путях"**. Вместо этого, бенфотиамин, активируя энзим транскетолазу, обеспечивает направление избытка глюкозы на утилизацию по пентозо-фосфатному пути (шунту), предохраняя, тем самым, клетку от перегрузки мгносахаридом (то есть – от глюкозотоксичности) (Hammes H.P. et al., 2003)¹. Так была сформирована **новая парадигма профилактики осложнений СД путём влияния не на уровень гликемии, а на внутриклеточное содержание глюкозы**.

На основании данных, полученных в исследовании Н. Hammes и соавторов (2003), одним из них – М. Brownlee (2001) – бенфотиамин был отнесён к новой группе агентов, так называемых активаторов транскетолазы.

Блокада полиолового пути

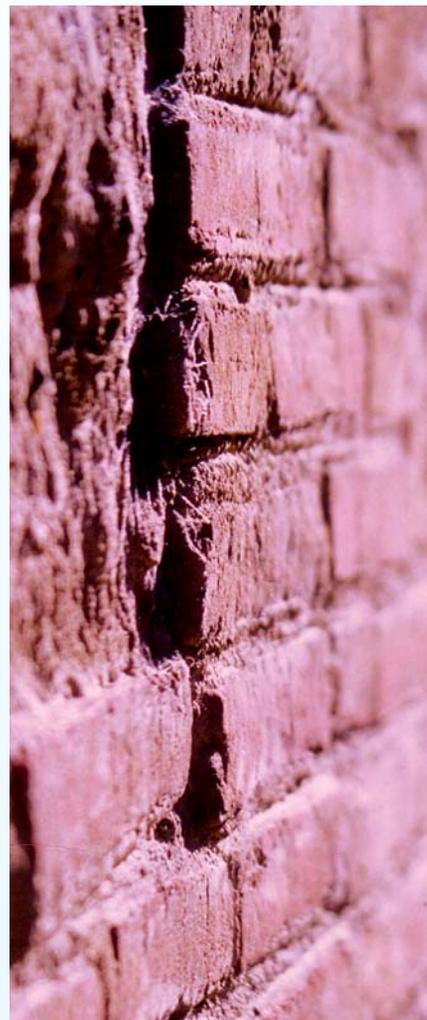
В 2006 году *in vitro* были получены данные о влиянии бенфотиамина ещё на один из важнейших механизмов деструкции эндо-

телиоцитов в условиях перегрузки их глюкозой. Известно, что активация фермента альдозоредуктазы вследствие такой перегрузки приводит к повышенному образованию сорбитола и повреждению клеток в связи с его осмотическим действием. E. Vergone и сотрудники (2006) показали, что в условиях указанной перегрузки эндотелиоцитов сетчатой оболочки глаза бенфотиамин обеспечил ограничение экспрессии мРНК альдозоредуктазы, а также – снижение концентрации сорбитола и глюкозы внутри клетки на фоне увеличения активности транскетолазы. Авторы публикации связывают данный эффект бенфотиамина именно с активацией транскетолазы, повышением утилизации глюкозы в пентозофосфатном цикле и результирующим и уменьшением её внутриклеточной концентрации.

Прямое антиоксидантное действие

Реактивные соединения кислорода (reactive oxygen species – ROS) и развивающийся под их воздействием оксидативный стресс играют одну из ключевых ролей в развитии дисфункции эндотелия (Giugliano D. et al., 1996). U. Schmid и соавторами (2008) продемонстрирована прямая антиоксидантная активность бенфотиамина и возможность предотвращения повреждения ДНК *in vitro*. В этом исследовании бенфотиамин посредством повышения активности транскетолазы предотвратил развитие окислительного стресса в культуре клеток почки, индуцированного мутагеном 4-нитрохинолина-1-оксидом (NQO), уремическим токсином (индоксила сульфатом), а также ангиотензином II.

Позднее способность бенфотиамина предупреждать повреждение ДНК была подтверждена в двух последовательных клинических плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на заместительной почечной терапии при помощи гемодиализа (Schupp N. et al., 2008). В данном исследовании было показано, что защитный по отношению к ДНК эффект бенфотиамина не зависел от уровня



AGE в плазме крови у пациентов. Исследователи связывают протективное действие бенфотиамина на ДНК с его прямым антиоксидантным действием.

Бенфотиамин в противодействии атеросклерозу Подавление активности матричных металлопротеиназ

Активация матричных металлопротеиназ (прежде всего – коллагеназы, эластазы) является одним из ключевых патогенетических моментов деструкции сосудистой стенки в процессе формирования атеросклеротической бляшки. Известно, что на ранних стадиях такой деструкции в условиях индуцированного гипергликемией воспаления происходит дезорганизация коллагеновых и эластических волокон базальной мембраны эндотелия с последующим нарушением адгезии к ней эндотелиоцитов. В исследовании S. Tarallo и соавторов (2009) была установлена

¹ В данной работе на примере развития диабетической ретинопатии у животных с экспериментальным СД было впервые продемонстрировано превентивное действие бенфотиамина на развитие эндотелий-зависимых осложнений заболевания. Так, у лабораторных животных с индуцированным (экспериментальным) СД назначение бенфотиамина в течение 9 месяцев, несмотря на некорригированную длительную гипергликемию, привело к снижению повреждения капилляров сетчатки (прим. авт.)

способность бенфотиамина *in vitro* в условиях перегрузки клеток глюкозой уменьшать активность фермента ответственного за деструкцию экстрацеллюлярного матрикса, матричной металлопротеиназы типа 2 (matrix metalloproteinase type 2 – MMP-2), путём повышения уровня тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ типа 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 – TIMP-1).

Предотвращение апоптоза

Апоптозу (запрограммированной смерти) эндотелиальных клеток отводят всё большую роль в формировании атеросклеротической бляшки (Stoneman V.E.A., Bennett M.R., 2004). В исследовании E. Beltramo и соавторов (2009), проведённом совместно итальянскими и украинскими учёными, было показано, что в условиях перегрузки глюкозой в перicyтах сетчатой оболочки глаза (выполняют каркасную функцию для эндотелия капилляров сетчатки) наблюдается увеличение фрагментации ДНК. В свою очередь, добавление бенфотиамина предотвращает повреждение нуклеиновой кислоты в таких условиях.

Улучшение регенерации эндотелия

Способность эндотелиальных клеток к регенерации – ведущий фактор восстановления эндотелиальной выстилки сосудов под воздействием различных повреждающих факторов (липидов, оксидантов, уремических токсинов, мочевой кислоты, никотина и др.). Регенерация эндотелиоцитов страдает в условиях гипергликемии при СД, что связано с повреждением стволовых клеток эндотелия (СКЭ) по описанным выше механизмам глюкозотоксичности. В исследовании V. Marchetti и соавторов (2006) было установлено, что добавление бенфотиамина к культуре СКЭ восстанавливало их способность к регенерации, несмотря на пребывание в условиях повышенной концентрации глюкозы.

В другом экспериментальном исследовании S. Gadai и сотрудников (2006) на лабораторных животных с индуцированным СД было также продемонстрировано усиление пролиферации СКЭ на фоне введения бенфотиамина. Кроме того, терапия бенфотиамином стимулировала неоангиогенез, уменьшала апоптоз эндотелиальных клеток, снижала аккумуляцию в стенке со-

судов AGE, а также приводила к восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации. Указанные явления регистрировались, несмотря на некомпенсированную гипергликемию, и в результате приводили к улучшению перфузии и оксигенации ишемизированной ткани конечности и предотвращали индуцированный ишемией некроз.

Блокада асептического воспаления сосудистой стенки

Как указывалось выше, перегрузка эндотелиоцитов глюкозой приводит к образованию ряда вредоносных соединений, в том числе – факторов, вызывающих и поддерживающих асептическое воспаление в стенке сосудов. Так, индуцированное воспаление сосудистой оболочки глаза (увеит) – одна из адекватных моделей изучения асептического воспаления в сосудистой стенке при её повреждении. В исследовании U. Yadav и соавторов (2009) увеит ин-

дуцировали путем подкожной инъекции эндотоксина грамотрицательных бактерий. На этом фоне введение бенфотиамина приводило к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации сосудистой стенки, концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов в водянистой влаге (аналоге интерстициальной жидкости) – интерферона- γ , моноцитарного хемоаттрактантного фактора 1 типа (он же – макрофагальный хемотаксический протеин-1, monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1), ИЛ-1 β , ИЛ-4, TNF- α , ростового фактора нервов β (nerve growth factor- β – β -NGF) и цитокин-индуцированного нейтрофильного хемоаттрактанта 2 типа (cytokine-induced neutrophil chemoattractant-2 – CINC-2) (рисунок 1). Параллельно происходило снижение активности индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы 2 типа ($p < 0,001$). Эти эффекты связывают с подавлением активности ядерного фактора NF- κ B и фосфорилированием протеинкиназы C под воздействием бенфотиамина.

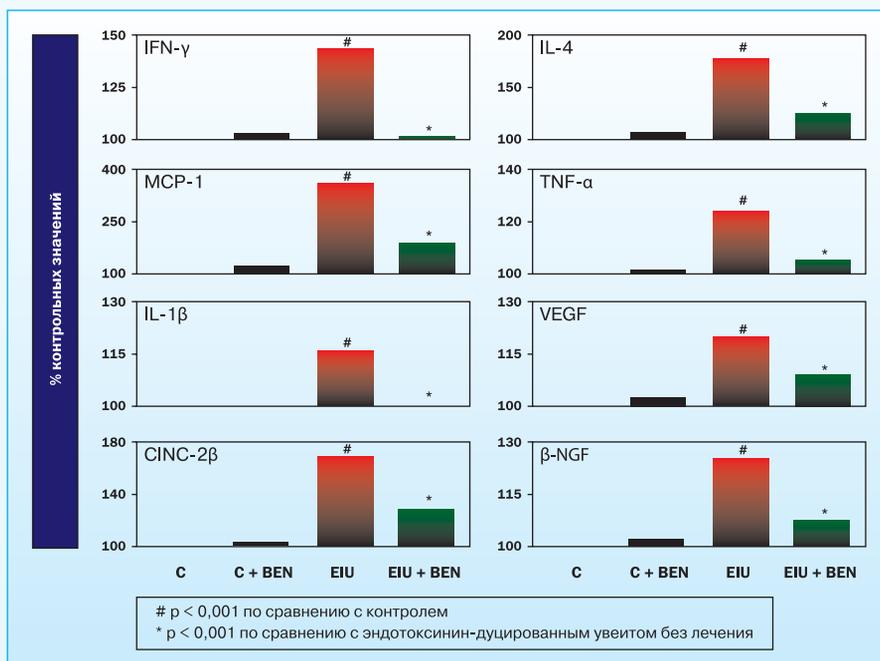


Рисунок 1. Бенфотиамин предотвращает образование воспалительных цитокинов и хемокинов при индуцированном эндотоксинами увеите (Yadav U. et al., 2009)

C – контроль

EIU – эндотоксининдуцированный увеит без лечения

C+BEN – контроль + бенфотиамин

EIU+BEN – эндотоксининдуцированный увеит + бенфотиамин

IFN- γ – интерферон- γ ; MCP-1 – макрофагальный хемотаксический протеин-1; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; CINC-2 – цитокин-индуцированный нейтрофильный хемоаттрактант 2 типа; IL-4 – интерлейкин-4; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; β -NGF – ростовой фактор нервов- β

Коррекция эндотелиальной дисфункции

Фаза повышенных нагрузок

Постпрандиальная фаза (продолжительностью 2 часа после приёма пищи) – период повышенных нагрузок на эндотелий, испытывающий при этом интенсивное воздействие постпрандиальной гипергликемии (Akbari S.M. et al., 1998) и постпрандиальной гипертриглицеридемии (Lee I.K. et al., 2002), агрессию факторов системного воспалительного ответа (ФНО- α , интерлейкинов и др.), экзогенных и эндогенных AGE, а также оксидантов (Koschinsky T. et al., 1997). Все эти факторы прямо или опосредованно могут быть причиной развития дисфункции эндотелия в постпрандиальном периоде у пациентов группы риска, в первую очередь – при СД. Так, например, в исследовании DECODE было показано, что кардиоваскулярная летальность в большей мере связана с уровнем гликемии через 2 часа после еды, нежели с уровнем гликемии натощак (The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group, 1999).

AGE – экзогенные и эндогенные

Начиная с недавнего времени подчёркивается особая роль AGE в развитии различных осложнений СД (нефропатии, ретинопатии, нейропатии, атеросклероз), так же как и ряда не связанных с СД заболеваний (болезнь Альцгеймера, артриты, старение *per se*) (Vlassara H. et al., 2002; Vlassara H., Uribarri J., 2004). Действительно, в условиях хронической гипергликемии у больных СД происходит перманентная конъюгация глюкозы с молекулами белков, жиров, фосфолипидов, липопротеидов, ДНК и других соединений – образуются эндогенные AGE. В результате таких реакций изменяется структура и функция нативных молекул. Впрочем, это упрощённое понимание феномена гликирования. В реальности имеет место существенно более сложный процесс. Так, в частности, синтез AGE проходит в несколько этапов, а для различных AGE (метилглиоксаль, карбоксиметиллизин, карбоксиэтиллизин и прочие) в органах-мишенях имеются специфические рецепторы (RAGE) (Bierhaus A. et al., 2005). Разнообразие эндотелиальных эффектов AGE проявляется уплотнением базальной мембраны, повышением проницаемости и протромботичес-

кого статуса эндотелия, замедлением тока крови. AGE оказывают влияние на развитие атеросклеротической бляшки путем усиления дисфункции эндотелия, повышения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), дестабилизации атеросклеротической бляшки, стимуляции неогенеза интимы и угнетения восстановления сосудов после повреждения (Zhou Z. et al., 2003). AGE стимулируют оксидативный стресс путём образования ROS. Непосредственно и путем связывания с RAGE происходит активация фактора NF- κ B, ответственного за синтез ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкины, ФНО- α), стимулирующих вазоспазм факторов (эндотелин-1, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, ингибитора активатора плазминогена 1 типа. AGE уменьшают синтез ответственных за вазодилатацию факторов – NO и простаглицлина (Milstein S., Guttenplan J.B., 1979; Johnstone M.T. et al., 1993; Williams S.B. et al., 1996; Inoguchi T. et al., 2000).

Кроме того, организм человека подвержен воздействию экзогенных – поступающих с пищей AGE. Последние образуются в продуктах питания при определенных условиях, прежде всего – под воздействием высокой температуры в процессе кулинарного приготовления пищи, а потребление продуктов с высоким содержанием AGE может быть причиной дисфункции эндотелия (Goldberg T. et al., 2004). Как следствие – потребление термически обработанной пищи может быть еще одним фактором риска сердечнососудистых заболеваний.

Данные исследований *in vitro* (Pomero F. et al., 2001) и *in vivo* (Hammes H.P. et al., 2003; Karachalias N. et al., 2003) свидетельствуют о высокой эффективности бенфотиамина в качестве агента, предупреждающего образование эндогенных AGE и их аккумуляцию в клетках-мишенях. Тем не менее, доказательства влияния бенфотиамина на дисфункцию эндотелия в связи с образованием эндогенных AGE у людей до недавних пор отсутствовали. Не имелось доказательств возможности коррекции бенфотиамином также и эндотелиальных изменений под воздействием экзогенных AGE. В этой связи A. Stirban и сотрудники (2006) выполнили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрёстное исследование среди 30 больных СД 2 типа с целью выявления возможности предотвращения при помощи терапии бенфотиамином развития дисфункции эндотелия в постпрандиальном периоде после потребления пищи с высоким содержанием экзогенных AGE. Дисфункцию эндотелия в крупных сосудах оценивали путём теста поток-зависимой вазодилатации (манжеточная проба), а в мелких сосудах – при помощи теста реактивной гиперемии. Потребление пищи с высоким содержанием AGE привело к ограничению вазодилатации в крупных и мелких сосудах, в то время как в группе пациентов, получавших бенфотиамин в дозе 1050 мг в сутки, было отмечено достоверное восстановление реактивности сосудистой стенки ($p < 0,05$) (рисунок 2). При этом сосудистый ответ достоверно ($p < 0,05$) кор-



релировал со снижением концентрации в плазме крови маркеров эндотелиальной дисфункции (E-селектин, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1) и оксидативного стресса (реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты – thiobarbituric acid reactive substances – TBARS) под воздействием терапии бенфотиамином. Применение бенфотиамина обеспечило также недостоверное¹ снижение уровня AGE (карбоксиметиллизин и метилглиоксаль) в плазме крови.

Противодействие эндотелиальной дисфункции путём повышения уровня адипонектина

До недавнего времени эффекты бенфотиамина у больных СД связывали исключительно с влиянием на уровне клеток-мишеней путём активации транскетолазы и стимуляции внутриклеточной утилизации избытка глюкозы через пентозный шунт, а также со способностью агента блокировать оксидативный стресс (Brownlee M., 2001; Hammes H.P. et al., 2003). Однако недавнее исследование A. Stirban и соавторов (2007) значительно расширило представления о механизмах действия бенфотиамина при СД: в

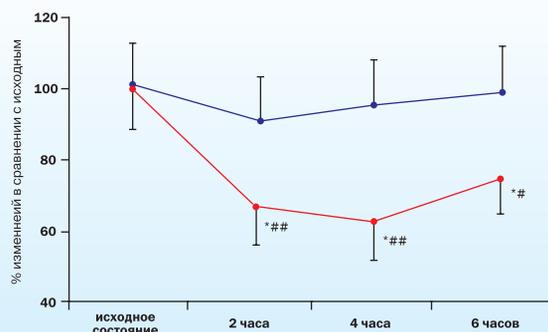
¹ Возможно, связано с малым количеством участников исследования и/или его небольшой продолжительностью (9 суток) (прим. авт.)

рандомизированном перекрёстном слепом исследовании было показано, что потребление пациентами с СД 2 типа пищи с высоким содержанием экзогенных AGE приводит к значительному снижению уровня адипонектина в плазме крови, и что это снижение достоверно предотвращается под воздействием терапии бенфотиамином ($p < 0,05$).

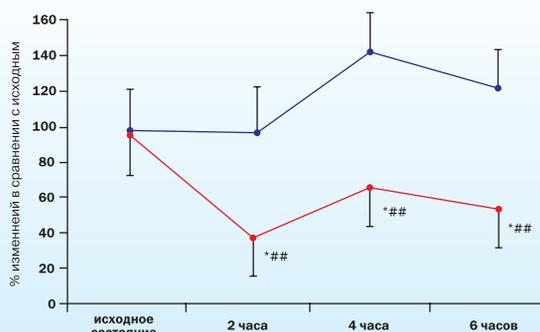
Адипонектин принято считать вазопротективным цитокином, снижение уровня которого в плазме крови обуславливает инсулинорезистентность (Beltowski J., 2003; Kadowaki T. et al., 2006), повышению экспрессии провоспалительных факторов (эндотелиальных молекул адгезии, ФНО- α , IL-6) (Funahashi T. et al., 1999) и в результате – повышение риска сердечнососудистых заболеваний (Funahashi T. et al., 1999; Matsuzawa Y. et al., 1999). Снижение уровня адипонектина в плазме крови под воздействием AGE связывают с наличием рецепторов к AGE в адипоцитах, продуцирующих данный цитокин, а также со стимуляцией под воздействием AGE оксидативного стресса с образованием веществ, блокирующих его синтез (Matsuzawa Y. et al., 1999). Применение бенфотиамина в исследовании A. Stirban и соавторов (2007) обеспечивало восстановление уровня адипонектина, несмотря на прандиальную нагрузку экзогенными AGE, что может быть связано с влия-

нием препарата на оксидативный стресс (отмечено достоверное снижение уровня TBARS в плазме крови). Улучшением чувствительности к инсулину на фоне приёма бенфотиамина по сравнению с группой не получавших его пациентов можно объяснить также и снижение гликемии через 2 часа после еды, несмотря на стабильный уровень инсулинемии, что, вероятно, связано с повышением содержания адипонектина в крови, несмотря на пищевую нагрузку экзогенными AGE.

Из всех препаратов, предложенных для противодействия образованию или реализации эффектов конечных продуктов избыточного гликирования, только бенфотиамин одобрен для клинического применения. При этом, в отличие от других предлагавшихся ранее средств для коррекции гликирования, агент оказывает одновременное действие и на другие механизмы повреждения клетки в условиях перегрузки её глюкозой вследствие гипергликемии, обладая при этом хорошей переносимостью.



● приём пищи, богатой AGE
● приём пищи, богатой AGE, на фоне терапии бенфотиамином
* $P < 0,05$ по сравнению с исходным значением
$P < 0,01$ и ## $P < 0,001$ по сравнению с приёмом пищи, богатой AGE, на фоне терапии бенфотиамином



● приём пищи, богатой AGE
● приём пищи, богатой AGE, на фоне терапии бенфотиамином
* $P < 0,05$ по сравнению с исходным значением
$P < 0,05$ по сравнению с значением после приёма пищи, богатой AGE, на фоне терапии бенфотиамином

Рисунок 2. Профилактика развития дисфункции эндотелия в постпрандиальном периоде после потребления пищи с высоким содержанием экзогенных AGE (Stirban A. et al., 2006)

- А.** Изменение потокзависимой вазодилатации после приёма богатой AGE пищи и после приёма пищи, богатой AGE, на фоне терапии бенфотиамином
Б. Изменение реактивной гиперемии после приёма богатой AGE пищи и после приёма пищи, богатой AGE, на фоне терапии бенфотиамином

Противодействие дисфункции эндотелия у курильщиков

Наряду с тем, что большинство исследований эффектов бенфотиамина проводились среди больных СД или же в условиях экспериментальных моделей заболевания, выполнен ряд исследований с участием пациентов, страдающих эндотелиальной дисфункцией иной этиологии.

Факт развития дисфункции эндотелия у курильщиков и в связи с этим – повышения риска инфаркта миокарда, инсульта и прочих макроваскулярных событий, известен давно. В этой связи курение рассматривается как полноценный фактор риска, наряду с такими, например, как дислипидемия или СД. Отказ от курения достоверно уменьшает смертность и инвалидизацию из-за макроваскулярных событий. В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована способность бенфотиамина восстанавливать нарушенную функцию эндотелия при хронической интоксикации никотином. Так, в исследовании P. Balakumar и соавторов (2009) было продемонстрировано, что введение бенфотиамина или аторвастатина лабораторным животным с эндотелиальной дисфункцией, индуцированной 4-х недельной интоксикацией никотином, снижает уровень оксидативного стресса, предотвращает нарушение целостности эндотелиоцитов, повышает содержание нитритов и нитратов в сыворотке и усиливает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Идентичные эффекты наблюдались у животных с эндотелиальной дисфункцией, индуцированной мочевой кислотой¹ (бенфотиамин уменьшал дисфункцию эндотелия, связанную с гиперурикемией).

С целью проверки гипотезы о возможном влиянии бенфотиамина на дисфункцию эндотелия у пациентов с хронической никотиновой интоксикацией было проведено рандомизированное двойное слепое неконтролируемое перекрёстное исследование (ClinicalTrials.gov., 2010). Его целью было изучение влияния терапии бенфотиамином на параметры функции эндотелия у курящих лиц. Регистрировали доплеросоногра-

¹ Мочевая кислота – один из доказанных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом (Feig D.I. et al., 2006; Hashemi M. et al., 2007) (прим. ред.)



фические показатели потокзависимой вазодилатации (ПЗД) плечевой артерии (манжеточная проба) и интенсивность оксидативного стресса (по уровню TBARS) до лечения и через 3 дня терапии бенфотиамином в дозе 1050 мг/сут у практически здоровых курильщиков (n=20). К завершению исследования снижение ПЗД при отсутствии лечения составила 50%, в то время как на фоне приема бенфотиамина – 25% (p<0,05). Иными словами, терапия вдвое ограничила снижение макроваскулярной реактивности после курения. В исследовании не удалось оценить влияние терапии бенфотиамином на оксидативный стресс ввиду лишь незначительного исходного повышения TBARS в связи с участием в исследовании практически здоровых субъектов. По мнению авторов, поскольку у субъектов исследования была исходно нормальная гликемия и низкая активность оксидативного стресса (оба показателя при патологии модифицируются в результате терапии бенфотиамином), то, возможно, существует иной механизм влияния агента на эндотелий, эффективный даже в условиях нормогликемии.

Гипотиаминемия при СД, избыточный почечный клиренс тиамина и дис- функция эндотелия

Прямая связь эндотелиальной дисфункции и концентрации тиамина в плазме крови была продемонстрирована P. Thornalley и сотрудниками (2007): в сравнении со здоровыми добровольцами, у 76 и 75% больных СД 1 и 2 типа, соответственно, имело место пониженное содержание тиамина. Такое явление объясняется избыточным почечным клиренсом соединения, который был в 24 и 16 раз (p<0,001), соответственно, выше у пациентов с обоими типами заболевания. При этом

гипотиаминемия и повышение ренальной экскреции тиамина достоверно негативно коррелировали с содержанием растворимой молекулы адгезии к сосудам sVCAM-1 (soluble vascular adhesion molecule-1) – маркера дисфункции эндотелия. Кроме того, снижение активности транскетолазы в эритроцитах на фоне дефицита тиамина в плазме крови негативно коррелировало с экскрецией альбумина с мочой (p<0,05). В этой же работе у больных СД с дефицитом тиамина было обнаружено повышенное содержание белков-переносчиков тиамина (thiamine transporters – THTR-1 и THTR-2) в эритроцитах. Увеличение концентрации последних объясняется, по мнению авторов исследования, напряжением клеточных механизмов компенсации интрацеллюлярного дефицита тиамина, необходимого для активации транскетолазы и выведения избытка глюкозы, а также в связи со сниженной доставкой тиамина из-за низкой концентрации его в плазме крови. Таким образом, впервые была продемонстрирована прямая связь дефицита тиамина у больных СД с развитием эндотелиальной дисфункции.

Бенфотиамин предупреждает развитие диабетической нефропатии

Наряду с вышеупомянутыми исследованиями, посвящённые терапии и профилактике при помощи бенфотиамина диабетической ретинопатии, проведены работы, доказывающие превентивный эффект бенфотиамина и в случае другой эндотелийзависимой патологии при СД – диабетической нефропатии. Так, в исследовании R. Babaej-Jadidi и соавторов (2003) показано, что терапия бенфотиамином в течение 24 недель предотвратила появление у лабораторных животных начальных проявлений диабе-

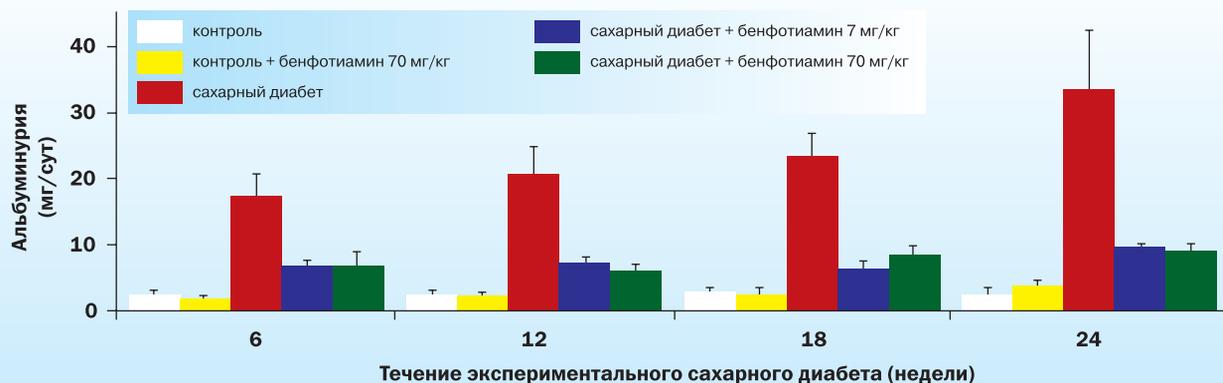


Рисунок 3. Экскреция альбумина (среднее \pm CO) с мочой у крыс с стрептозотозин-индуцированным сахарным диабетом (с изменениями по Babaei-Jadidi R. et al., 2003).

ческой нефропатии: микроальбуминурии (на 70–80%, $p < 0,01$; рисунок 3) и гиперfiltrации. Определённое благоприятное действие бенфотиамина распространялось также на животных с диабетической нефропатией на стадии протеинурии. Авторы исследования подчёркивают, что эффект бенфотиамина не зависел от уровня компенсации СД, определявшегося по уровню гликемии натощак и содержанию гликированного гемоглобина. По их мнению, эффект бенфотиамина связан с уменьшением концентрации глюкозы в цитозоле эндотелия почечных клубочков благодаря повышению экспрессии транскетолазы, что приводит к ограничению активации протеинкиназы C, снижению образования AGE и уменьшению оксидативного стресса.

Заключение

Наряду с широко известными нейропротекторными свойствами, бенфотиамин оказывает выраженное вазопротекторное действие у пациентов с эндотелиальной дисфункцией по причине СД, хронической никотиновой интоксикации, гиперурикемии, интоксикации уремическими токсинами и проч. Коррекция эндотелиальной дисфункции бенфотиамином предотвращает развитие и прогрессирование эндотелийзависимых осложнений диабета (ретинопатии, нефропатии), а также предупреждает появление и прогрессирование атеросклеротического поражения. Влияние бенфотиамина на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД связана с влиянием на внутриклеточное содержание

глюкозы в клетках-мишенях, в т. ч. эндотелиоцитах, за счёт активации транскетолазы и повышения утилизации глюкозы в пентозо-фосфатном цикле вне зависимости от степени компенсации диабета. Кроме того, клиническая эффективность бенфотиамина в плане коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с СД связана не только с влиянием его на уровень внутриклеточных энзимов, но и с внесосудистым действием, опосредованным продуцируемым адипоцитами висцерального жира адипонектином. Полученные в экспериментальных и клинических исследованиях данные позволяют рекомендовать бенфотиамин в качестве перспективного корректора эндотелиальной дисфункции у пациентов группы риска.

Литература

Akbari C.M., Saouaf R., Barnhill D.F. et al. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *J Vasc Surg* 1998; 28: 687–694.

Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N. et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003; 52 (8): 2110–2120.

Balakumar P., Chakkarwar V.A., Singh M. Ameliorative effect of combination of benfotiamine and fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat. *Mol Cell Biochem* 2009; 320(1–2): 149–162.

Balakumar P., Sharma R., Singh M. Benfotiamine attenuates nicotine and uric acid-induced vascular endothelial dysfunction in the rat. *Pharmacol Res* 2008; 58(5–6): 356–363.

Beltowski J. Adiponectin and resistin: new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA55–RA61.

Beltramo E., Nizheradze K., Berrone E. et al. Thiamine and benfotiamine prevent apoptosis induced by high glucose-conditioned extracellular matrix in human retinal pericytes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(7): 647–656.

Berrone E., Beltramo E., Solimine C. et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem* 2006; 281: 9307–9313.

Bierhaus A., Humpert P.M., Morcos M. et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products (Review). *J Mol Med* 2005; 83: 876–886.

Bitsch R., Wolf M., Moller J. et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamine derivative. *Ann Nutr Metab* 1991; 35: 292–296.

Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.

ClinicalTrials.gov. Benfotiamine Prevents Vascular Dysfunction in Healthy Smokers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00785460 (2010) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00785460>

Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983–1992.

Pomero F., Molinar Min A., La Silva M. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol* 2001; 38: 135–138.

Federici M., Menghini R., Mauriello A. et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 466–472.

Feener E.P., Xia P., Inoguchi T. et al. Role of protein kinase C in glucose- and angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor expression. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 180–187.

- Feig D.I., Mazzali M., Kang D.-H. et al. Serum Uric Acid: A Risk Factor and a Target for Treatment? Proceedings of the Fourth Genoa Meeting on Hypertension, Diabetes, and Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 69–73.
- Funahashi T., Nakamura T., Shimomura I. et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38: 202–206.
- Gadau S., Emanuelli C., Van Linthout S. et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. *Diabetologia* 2006; 49(2): 405–420.
- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257–267.
- The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 354: 617–621.
- Goldberg T., Cai W., Peppas M. et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1287–1291.
- Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 216–221.
- Wright H. The cause, course, prevention, and treatment of beriberi. *Public Health Pap Rep* 1905; 31(Pt 1): 289–299.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9: 294–299.
- Hashemi M., Yavari M., Amiri N. et al. Uric acid: a risk factor for coronary atherosclerosis? *Cardiovasc J S Afr* 2007; 18(1): 16–19.
- Havas S. The ACCORD Trial and control of blood glucose level in type 2 diabetes mellitus: time to challenge conventional wisdom. *Arch Intern Med* 2009; 169(2): 150–154.
- Hilbig R., Rahmann H. Comparative autoradiographic investigations on the tissue distribution of benfotiamine versus thiamine in mice. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 461–468.
- Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49: 1939–1945.
- Ishii H., Jirousek M.R., Koya D. et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272: 728–731.
- Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510–2516.
- Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–1792.
- Kaiser N., Sasson S., Feener E.P. et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993; 42: 80–89.
- Koschinsky T., He C.J., Mitsuhashi T. et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6474–6479.
- Koya D., Jirousek M.R., Lin Y.W. et al. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 115–126.
- Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101: 676–681.
- Lee I.K., Kim H.S., Bae J.H. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 129: 59–64.
- Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 47–50.
- Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 49–59.
- Mafong D.D., Henry R.R. The role of incretins in cardiovascular control. *Cur Hypertens Rep* 2009; 11: 18–22.
- Marchetti V., Menghini R., Rizza S. et al. Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation via Akt/FoxO signaling. *Diabetes* 2006; 55: 2231–2237.
- Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 146–154.
- Milstein S., Guttenplan J.B. Near quantitative production of molecular nitrogen from metabolism of dimethylnitrosamine. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 87: 337–342.
- Karachalias N., Babaei-Jadidi R., Ahmed N. et al. Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats *Biochem Soc Trans*. 2003; 31(Pt 6): 1423–1425.
- Pratley R.E., Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud* 2008; 5(2): 73–94.
- Schmid U., Stopper H., Heidland A. et al. Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(5): 371–377.
- Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 319–320.
- Schupp N., Dette E.M., Schmid U. et al. Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Nahrungsmittelforschung Arch Pharmacol*. 2008; 378(3): 283–291.
- Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diab Care* 2006; 29: 2064–2071.
- Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Adiponectin decreases postprandially following a heat-processed meal in individuals with type 2 diabetes: an effect prevented by benfotiamine and cooking method. *Diab Care* 2007; 30: 2514–2516.
- Stoneman V.E.A., Bennett M.R. Role of apoptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications. *Clin Sci* 2004; 107: 343–354.
- Studer R.K., Craven P.A., Derubertis F.R. Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes* 1993; 42: 118–126.
- Tarallo S., Beltramo E., Berrone E. et al. Effects of high glucose and thiamine on the balance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in vascular cells. *Acta Diabetol* 2009; Published online: 29 April (<http://www.springerlink.com/content/h122h40144457634/>)
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
- The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
- Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. Department of Biological Sciences, University of Essex, Colchester, Essex, UK. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50(10): 2164–2170.
- Vlassara H., Cai W., Crandall J. et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596–15601.
- Vlassara H., Uribarri J. Glycoxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? (Review). *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 181–188.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
- Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567–574.
- Yadav U.C.S., Subramanyam S., Ramana K.V. Prevention of endotoxin-induced uveitis in rats by benfotiamine, a lipophilic analogue of vitamin B1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 2276–2282.
- Zhou Z., Wang K., Penn M.S. et al. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation* 2003; 107: 2238–2243.