

В ПОМОЩЬ РАБОТНИКУ ПЕРВОГО СТОЛА

А.В. Хапалюк

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА: В ФОКУСЕ БЕНФОТИАМИН

Белорусский государственный
медицинский университет, Минск

Фармакокинетика – это раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение движения лекарственного средства (ЛС) в организме: всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и выведения. Для всех этих процессов необходимым условием является проникновение действующего вещества через клеточные мембраны [1].

Движение ЛС при приеме внутрь начинается с его абсорбции. При этом лекарственное средство всасывается в кровь и доставляется к месту действия, пройдя через различные барьеры. Этими барьерами являются ткани, образующие стенку кишечника, стенки капилляров кишечника и печень (печеночные ферменты). Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также его функциональное состояние существенно ограничивают поступление ЛС, принимаемых внутрь. На скорость и полноту всасывания может влиять изменение перистальтики: ее усиление уменьшает всасывание лекарственных средств, а ослабление увеличивает. Для большинства ЛС характерно замедление всасывания под действием пищи. Однако замедление всасывания не всегда сопровождается уменьшением общего количества действующего вещества, попадающего в системное кровообращение, а приводит лишь к увеличению времени достижения максимальной концентрации ЛС в крови. Тем не менее, поскольку фармакологическое действие зависит от концентрации ЛС в крови, замедление всасывания может привести к ослаблению терапевтического эффекта, особенно в случае назна-

чения ЛС с небольшим периодом полувыведения (например, фуросемида). Следовательно, если нужно быстро создать высокую концентрацию ЛС в крови, лучше принимать его до еды.

Проникновение действующих веществ через оболочки клеток, которые представляют собой двойной слой липидных молекул, пронизанных «островками» протеина, регулируется процессами (пассивной) диффузии, фильтрации (через поры), активного транспорта.

Пассивная диффузия (сквозь липиды мембраны) – основной механизм проникновения ЛС в ткани. При этом ЛС всасывается через мембрану клеток по градиенту концентрации, т.е. из области большей концентрации в область меньшей. Так как мембрана клеток имеет фосфолипидное строение, то лучше всасываются жирорастворимые вещества в неионизированном состоянии (слабые кислоты и основания). Напротив, ионизированные молекулы имеют очень низкую растворимость в липидах. ЛС - слабые кислоты лучше всасываются в желудке, где среда кислая (рН = 1,5 – 2,0), ЛС-основания – в кишечнике (рН = 6,8 – 7,6). Чем интенсивнее кровоток, чем больше поверхность всасывания, тем выше скорость пассивной диффузии. В тонком кишечнике эти показатели выше, нежели в желудке, поэтому всасывание в тонком кишечнике больше.

Активный транспорт – перенос вещества через мембрану клетки против градиента концентрации (глюкоза, аминокислоты и др.). Для этого процесса необходима затрата энергии АТФ и наличие белка-переносчика.

Фильтрация (диффузия через поры) – перенос водорастворимых молекул малой молекулярной массы (например, ацетилсалициловой кислоты) по градиенту концентрации через поры в мембране клетки.

Поскольку большинство ЛС представляют собой для организма чужеродные химические вещества (ксенобиотики), последний реагирует на лекарственное средство как на любое инородное химическое

вещество – подвергает его метаболизму. Под метаболизмом лекарственных средств, или биотрансформацией, понимают комплекс физико-химических и биологических реакций, в процессе которых ЛС превращаются в более полярные (водорастворимые) вещества (метаболиты), легко выводящиеся из организма. Местами первичного метаболизма (метаболизма ЛС до того, как оно попадет в большой круг кровообращения) являются стенка кишечника и особенно печень – так называемая пресистемная элиминация, или «эффект первого прохождения через печень». Пресистемная элиминация является результатом биотрансформации ЛС под действием ферментов печени при его первом прохождении через порталную систему. Преобразованию может подвергнуться значительная часть поступившего в печень вещества. Иногда системного кровотока достигают лишь 5–20% от принятой внутрь дозы ЛС. Вместе с тем регулярный прием лекарственных средств, обладающих выраженным эффектом первого прохождения, дает более высокие равновесные концентрации, чем можно было бы ожидать на основании данных, полученных в исследованиях с однократным приемом ЛС. Это объясняется постепенным насыщением ферментов, участвующих в метаболизме первого прохождения.

Таким образом, при внутривенном введении ЛС попадает в системный кровоток и поэтому 100% от введенной дозы достигнет мишеней действия. Если ту же дозу ЛС принимают внутрь, не все количество попадет в систему воротной вены, а затем в системный кровоток. Фракцию неизмененного лекарственного средства, достигшую большого круга кровообращения после любого способа введения, определяют как биодоступность. Биодоступность лекарственного средства выражается в процентах. Упрощенно *биодоступность* можно определить как отношение концентрации вещества в крови после назначения внутрь к его концентрации после внутривенного введения.

При метаболизме ЛС их активность снижается. Исключением являются пролекарства, которые в момент поступления в

организм неактивны и превращаются в активные формы только после их биотрансформации. Помимо широко известных ингибиторов АПФ (исключение – каптоприл и лизиноприл), жирорастворимым пролекарством является *бенфотиамин*.

Бенфотиамин: *историческая справка.* Очень интересна история открытия бенфотиамина – предшественника тиамина и его активных форм (тиаминдифосфата, тиаминмонофосфата и тиаминтрифосфата).

Открытие как тиамина, так и бенфотиамина связано с проблемой болезни бери-бери, обнаруженной в XIX столетии в отдаленных частях Юго-Восточной Азии. Чтобы выяснить причины данного заболевания, проявляющегося мышечной слабостью, нарушением ходьбы, развитием полиневритов, демиелинизацией волокон в ЦНС, тахикардией, дилатацией сердца и сердечной недостаточностью, в конце XIX в. в голландскую Ост-Индию (ныне Индонезия) прибыл нидерландский врач Христиан Эйкман (Christian Eijkman). Ключ к разгадке ученому дали больничные куры: он заметил, что домашние птицы, имевшие аналогичные симптомы, что и больные бери-бери, выздоравливали, когда очищенный рис, которым их кормили, из соображений экономии заменяли на неочищенный. Это навело его на мысль, что в неочищенном рисе содержится вещество, предупреждающее развитие заболевания и излечивающее его. Последующие эксперименты показали, что вещество, названное тиамин (витамином В₁), в больших количествах содержится в отрубях риса, семенах хлебных злаков, горохе и других продуктах растительного и животного происхождения. За цикл работ, посвященных выделению и установлению роли витамина В₁, Христиан Эйкман в 1929 г. был удостоен Нобелевской премии [2].

В Японии от болезни бери-бери вплоть до 20-х годов XX века ежегодно умирало около 25000 человек. Причина этого высокого уровня смертности станет понятной, если внимательно проанализировать диетические предпочтения японцев. С одной стороны, японцы предпочитают очищенный, бедный тиамин рис. Парал-

дельно с этим большой популярностью у японцев пользуется сырая рыба, богатая тиаминазой, разрушающей поступающий с пищей тиамин. Жизненно важная проблема ускорила важное открытие, совершившееся в 1952 г. Японские ученые установили, что подогретая смесь щелочного раствора экстракта свежего чеснока с тиаминном обеспечивает при ее приеме внутрь существенно большие концентрации тиамина в крови, нежели прием водорастворимых солей тиамина. Этот феномен обусловлен тем, что содержащийся в чесноке аллицин при нагревании с тиаминном образует соединение аллителиамин, которое является термостабильным жирорастворимым дериватом витамина В₁. Аллителиамин оказался резистентным к тиаминазе. Использование аллителиамина позволило в те годы решить проблему заболевания бери-бери. Несколько позже, после серии дальнейших экспериментов, были получены другие жирорастворимые дериваты тиамина, относящиеся к группе аллителиаминов. В их число входит и бенфотиамин, отличающийся наилучшей всасываемостью и резистентностью к тиаминазе. Липофильные свойства бенфотиамину придает бензольное кольцо, присоединенное к фосфотиамину.

Фармакокинетические различия бенфотиамина и водорастворимых солей тиамина. При парентеральном введении водорастворимых солей тиамина (в частности, тиамина мононитрата или тиамина гидрохлорида) биодоступность ЛС достаточно высокая. Однако при приеме внутрь всасывание водорастворимых солей тиамина из тонкого кишечника существенно лимитировано. Обусловлено это тем, что водорастворимые дериваты тиамина в концентрациях до 2 ммоль/л всасываются путем активного транспорта при помощи специальной Na⁺/тиамин-АТФазы. Всасывание происходит по механизму насыщения; насыщение фермента происходит при дозе тиамина, равной 2 ммоль/л. Более высокие дозы поступают посредством пассивной диффузии. Тем не менее, этот процесс не является дозозависимым, а подчиняется кинетике насыщения и прогрессивно уменьшается с увели-

чением концентрации витамина. В частности, при приеме 1 мг водорастворимого тиамина гидрохлорида всасывается около 50% принятой дозы, 5 мг - 33%, 20 мг - 25%. Таким образом, ежедневный предел всасывания водорастворимого тиамина не превышает 5 - 10 мг, а его проникновение через мембраны клеток, в том числе нервных, крайне ограничено, поэтому внутриклеточная концентрация остается очень низкой [2]. Кроме того, уже в желудочно-кишечном тракте тиамин начинает подвергаться метаболизму под воздействием тиаминазы.

Путь поступления бенфотиамина в клетку при пероральном приеме представлен на рисунке. Бенфотиамин, принятый внутрь, поступает в неизменном виде в верхние отделы тонкого кишечника, где всасывается пропорционально принятой дозе (бенфотиамин резистентен также к тиаминазе). В слизистой оболочке кишечника под воздействием фосфатазы от бенфотиамина отщепляется монофосфатная группа, что усиливает липофильность образовавшейся молекулы - S-бензоилтиамина. S-бензоилтиамин путем простой диффузии проходит через клеточные мембраны в клетки слизистой оболочки кишечника и попадает в кровь. Из крови он посредством пассивной диффузии проникает в клетки-мишени (например, периферические нейроны), где происходит превращение S-бензоилтиамина в тиамин. В клетках-мишенях из S-бензоилтиамина под воздействием тиоэстеразы происходит отщепление бензольного кольца, в результате чего S-бензоил-тиамин превращается в тиамин. Далее тиамин фосфорилируется тиаминкиназой, вследствие чего образуются биологически активные коэнзимные формы тиамина - тиаминдифосфат, тиаминмонофосфат и тиаминтрифосфат, наибольшее значение из которых имеет тиаминдифосфат.

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что после приема бенфотиамина концентрации тиамина и тиаминдифосфата в крови, эритроцитах, а также цереброспинальной жидкости значительно превышают содержание тиамина при приеме его водорастворимых солей в

эквимольных количествах. В клетках-мишенях это превышение может достигать 120 раз.

Таким образом, высочайшая биодоступность бенфотиамина в клетки-

мишени обеспечивает последующее фармакологическое действие внутриклеточно образующихся биологически активных форм тиамин.

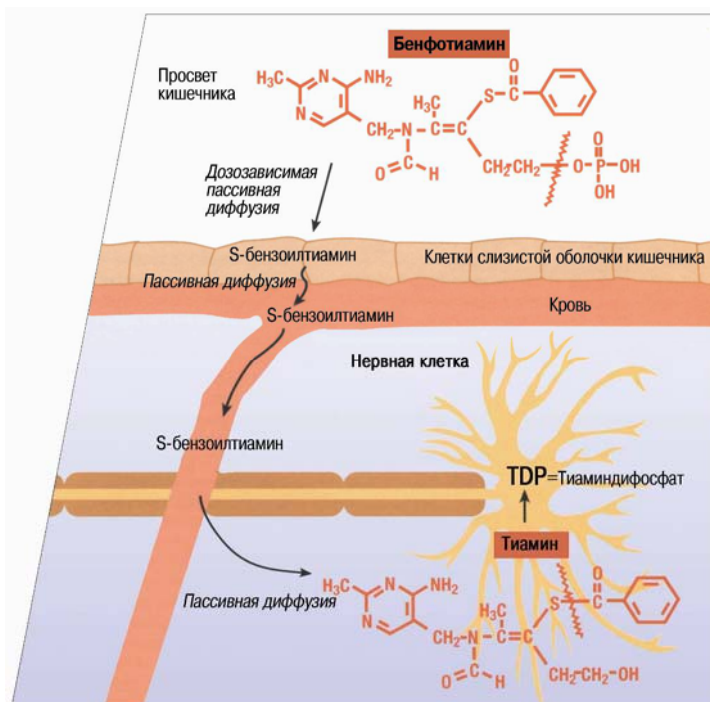


Рисунок 1 – Фармакокинетика бенфотиамина

Биологическое значение и фармакологическое действие тиамин (витамина В₁). Содержание тиамин в организме взрослого человека составляет около 30 мг. Суточная потребность в витамине В₁ для взрослых мужчин колеблется от 1,3 до 1,5 мг, для женщин – от 1,1 до 1,3 мг. Во время беременности и во время кормления грудью необходимы дополнительные дозы витамина В₁, равные 0,3 и 0,5 мг, соответственно. Потребность в тиамин повышается при длительном физическом напряжении, питании, богатым углеводами, *при повышенном уровне глюкозы*. Минимальная потребность в тиамин у человека составляет 0,2 – 0,3 мг на 1000 ккал пищи [3].

Известно около 25 ферментативных реакций, в которых участвует тиамин, регулируя углеводный, белковый и жировой обмены. Биологически активными (коферментными) формами тиамин являются тиаминдифосфат, тиаминмонофосфат и тиаминтрифосфат, наибольшее значение

из которых, как уже подчеркивалось, имеет тиаминдифосфат.

Биологическое значение тиамин в углеводном обмене обусловлено тем, что он в виде тиаминдифосфата является коферментом ряда ферментов, которые участвуют в ключевых процессах углеводного обмена. В частности, тиамин-зависимые ферменты катализируют декарбоксилирование пировиноградной, α-кетоглутаровой и других α-кетокислот в процессе гликолиза, а также регулируют активность транскетолазы, играющей ключевую роль в пентозофосфатном пути окисления глюкозы.

Тиамин участвует в проведении нервного импульса и «болевого» активности нерва, модуляции нервно-мышечной передачи в н-холинорецепторах, регуляции переноса натрия через нейрональную мембрану (дефосфорилированный тиамин может открывать натриевые каналы даже в отсутствие медиатора, вызывая при этом сокращение), регенерации нервной ткани, защиты мембраны клеток от токсического

воздействия продуктов перекисного окисления, блокады гликирования белков, иммуномодулирующего действия.

В больших дозах тиамин оказывает лечебный метаболический эффект. Решающим обстоятельством метаболических эффектов тиамина является достижение его высоких концентраций в тканях.

За последние десятилетия отношение к лекарственным средствам *метаболического действия* прошло путь от их повсеместного применения в ожидании чудодейственного исцеления до полного отрицания самой возможности воздействия на метаболизм с целью улучшения прогноза заболевания. Как всегда, никакая крайность не бывает абсолютной истиной. Случилось это и с ЛС метаболического действия.

Что такое ЛС метаболического действия? – В современном представлении к ЛС метаболического действия относятся лекарственные средства, содержащие вещества, *свойственные внутренней среде организма и обладающие первично метаболическим действием*. В отличие от абсолютного большинства других ЛС, метаболические средства оказывают системный эффект не через регулирующие механизмы (рецепторы, ионные каналы и др.), а непосредственно, включаясь в биохимические процессы в качестве коферментов, кофакторов, субстратов. Метаболические средства обладают двумя принципиальными особенностями, пренебрежение которыми может привести к потере их клинической эффективности. *Первая* заключается в том, что от их концентрации в соответствующих тканях зависит не только выраженность эффекта, но и само качество действия: при значительном повышении в биологических средах концентрации таких веществ появляются новые эффекты, не наблюдавшиеся при их физиологических концентрациях. *Вторая* особенность обусловлена определенной инерционностью метаболизма и заключается в том, что для проявления метаболических эффектов ЛС требуется довольно длительное время, намного превышающее 4 – 5 периодов его полувыведения, – время, необходимое для достижения стационарной концентрации

лекарственного средства. Как правило, это время составляет 3 – 6 нед. и более [4,5].

В большинстве случаев метаболические средства играют вспомогательную терапевтическую роль. Однако при патологических состояниях, при которых нарушения метаболизма выступают в качестве главного патогенетического механизма, они становятся основой лечения. К таким состояниям можно отнести диабетическую полинейропатию.

Значение бенфотиамина в патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Как известно, патогенез большинства полинейропатий остается до конца не расшифрованным. Однако независимо от пускового фактора, при полинейропатиях поражаются как миелиновая оболочка, так и аксоны нервов. Демиелинизация и аксональная дегенерация приводят к снижению скорости проведения возбуждения по нерву и, соответственно, нарушению его функции. Центральными механизмами любой формы полинейропатии являются нарушения в двух метаболических процессах: а) замедление реакций энергетического обмена и б) усиление свободнорадикального окисления. Естественно ожидать, что коррекция данных нарушений будет приводить к терапевтическому эффекту [4,5].

В настоящее время считается, что ключевым моментом развития диабетической полинейропатии является усиление процессов переаминирования с образованием гексозаминов – сигнальных молекул, вызывающих инсулинорезистентность (по сути усиливающих ее при сахарном диабете), а также образование в митохондриях супероксид-радикалов. В настоящее время в литературе широко обсуждается гипотеза, согласно которой все пути метаболизма глюкозы, альтернативные гликолитическому, являются следствием гиперпродукции радикалов супероксида в митохондриальной цепи транспорта электронов в результате внутриклеточной гипергликемии [6] Повышение концентрации супероксид-радикалов приводит к активации фермента полимеразы, которая инактивирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу. Это приводит к повышению внутриклеточной

концентрации промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата, что еще более усиливает альтернативные пути метаболизма глюкозы. В частности, происходит увеличение синтеза диацилглицерола, который активирует протеинкиназу С, играющую важную роль в реализации сосудистых механизмов диабетической полинейропатии. Исследованиями установлено, что многие показатели нормальной функции сосудистого русла (проницаемость сосудистой стенки, скорость кровотока, агрегатное состояние крови и др.) находятся под контролем протеинкиназы С [7,8].

Очень важно иметь в виду, что наряду с гексокиназным существует прямой путь окисления глюкозы – *пентозофосфатный*, для которого характерно последовательное отщепление от молекулы глюкозы одного атома углерода с образованием в течение каждого цикла по одной молекуле углекислого газа и воды [9,10]. Основным ферментом пентозофосфатного цикла является тиамин-зависимая транскетолаза. Многочисленными клиническими исследованиями продемонстрировано, что при гипергликемии вследствие активации тиамин-зависимой транскетолазы в пентозофосфатном цикле достигается существенное снижение накопления промежуточных продуктов обмена глюкозы, в частности, глюкозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата, которое происходит вследствие блокады гексокиназного пути утилизации глюкозы. В результате существенно замедляется развитие диабетической полинейропатии. Однако условием достижения клинического эффекта является достижение высокой внутриклеточной концентрации тиамин [2]. Прием водорастворимых солей тиамин может повышать активность транскетолазы на 20%, 400-450мг бенфотиамин – на 400%.

Таким образом, бенфотиамин вследствие активации окислительного распада глюкозы в пентозофосфатном цикле блокирует накопление нейротоксичных продуктов, тем самым предупреждая либо существенно замедляя развитие диабетической полинейропатии и сосудистых осложнений сахарного диабета.

Очевидно, что сравнение клинической эффективности бенфотиамин и водорастворимых солей тиамин в лечении диабетической полинейропатии подтверждает классический тезис клинической фармакологии: без учета биологической доступности лекарственного средства невозможно получить необходимый терапевтический эффект [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоуренс, Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Беннитт. – т.1. М.,: Медицина, 2002. – 640 с.
2. Benfotiamin in der Therapie von Neuropathien. – Böblingen, 2005. – 90S.
3. Горбачев, В.В. Витамины, микро- и макроэлементы / В.В. Горбачев, В.Н. Горбачева. – Справочник. – Мн.: Книжный дом, 2002. – 544 с.
4. Городецкий, В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами / В.В. Городецкий. – М.: – 2004 –26с.
5. Левин, О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство / О.С. Левин. – М.: Медицинское информационное агенство, 2005. – 496 с.
6. Уильямс Г., Пикап Дж.К. Руководство по диабету.-М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 242 с.
7. Балаболкин, М.И. Генетические аспекты сахарного диабета / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2000. – № 1. – С. 2 – 10.
8. Мохорт, Т.В. Нейропатия при сахарном диабете: современные принципы лечения / Т.В. Мохорт // Медицинские новости. – 2008. – №1. – С.40 – 46.
9. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. - М.: Медицина, 2000. –672 с.
10. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 2002. – 704 с.

Поступила 01.09.2010 г.
