

# Бенфотіамін: фокус на терапевтичний потенціал

**Тіамін (вітамін В<sub>1</sub>) – важливий вітамін, який відіграє вирішальну роль в енергетичному обміні та метаболічних процесах організму загалом. Він необхідний для функціонування нервової системи, серця і м'язів. Дефіцит тіаміну (ДТ) спричиняє різноманітні розлади, зумовлені ураженням нервів периферичної та центральної нервової системи (ЦНС). Для компенсації ДТ розроблено попередники тіаміну з високою біодоступністю, представником яких є бенфотіамін. Пропонуємо до вашої уваги огляд досліджень щодо корисних терапевтичних ефектів тіаміну та бенфотіаміну, продемонстрованих у доклінічних і клінічних дослідженнях.**

Загальновідомо, що тіамін – важливий нутрієнт для функціонування нервової системи. Він є попередником тіаміндифосфату (ТДФ) – важливого коферменту для транскетолази, піруватдегідрогенази та 2-оксоглутаратдегідрогенази (Bettendorff, 2012); відіграє важливу роль в енергетичному обміні. ДТ може спричинити серйозні ускладнення для організму, зумовлюючи ураження нервової та серцево-судинної систем, для функціонування яких потрібна значна кількість енергії (Sambon et al., 2021). Під ураженням нервової системи розуміють порушення синтезу нейромедіаторів, нуклеїнових кислот, а також стероїдних гормонів і жирних кислот (Chandrakumar et al., 2018).

При пероральному вживанні тіаміну його всмоктування є обмеженим, оскільки для цього потрібні специфічні транспортери. Бенфотіамін – синтетичне S-ацильне похідне тіаміну з підвищеною біодоступністю. Незважаючи на те що бенфотіамін вважають жиророзчинним аналогом тіаміну, він практично нерозчинний у гідрофобних і органічних розчинниках (Volvvert et al., 2008). За перорального вживання він дефосфорилується лужними фосфатазами в кишечнику до S-бензоїлтіаміну, який є ліпофільним, а також може проникати через клітинні мембрани. S-бензоїлтіамін дифундує через кишковий епітелій у кров, де перетворюється на вільний тіамін (Balakumar et al., 2010), що зумовлює вищі його концентрації у плазмі, ніж вживання звичайного тіаміну в таких самих дозах (Bitsch et al., 1991; Xie et al., 2014). Саме тому бенфотіамін часто використовують при станах, що супроводжуються ДТ (Balakumar et al., 2010; Hammes et al., 2003; Wu and Ren, 2006; Raj et al., 2018).

## Тіамін і запалення

Встановлено, що тіамін модулює імунну відповідь, зменшуючи запалення й окислювальний стрес, є важливим кофактором у регулюванні та контролі функцій імунних клітин, включаючи Т-, В-клітини, природні клітини-кілери (Spinas et al., 2015). Під час проведення низки доклінічних досліджень установлено, що тіамін знижує продукцію прозапальних цитокінів TNF та IL-1 $\beta$ , зменшуючи біль і запалення суглобів (Zaringhalam et al., 2016; Costa et al., 2021). Крім того,

завдяки збільшенню продукції антиоксиданту глутатіону він захищає імунні клітини від окисного ушкодження (Portari et al., 2016).

## Дефіцит тіаміну

Розлади, спричинені ДТ, досить складні в діагностиці та мають різні прояви. При порушенні харчування розвивається гіпо- чи авітаміноз, на тлі вживання алкоголю – енцефалопатія Верніке – Корсакова й інші неврологічні розлади (Sriram et al., 2012). Саме тому важливо забезпечити достатнє надходження тіаміну з їжею або за потреби – з харчовими добавками.

В експериментальних і клінічних дослідженнях продемонстровано, що ДТ знижує щільність мієлінових волокон, що спричиняє ушкодження мієлінової оболонки з вибірковою загибеллю нейронів і пов'язаною з глутаматом ексайтотоксичністю (Ke and Gibson, 2004; Hazell and Butterworth, 2009; Polegato et al., 2019). Крім того, ДТ зумовлює ушкодження ділянок таламуса з розвитком помітних уражень у корі, мозочку та гіпокампі (Bâ, 2008; Chatterton et al., 2020), що, своєю чергою, спричиняє когнітивні й рухові порушення (Yu et al., 2018; Bâ, 2005; Mikkelsen et al., 2017). Відомо також, що тіамін бере участь у поглинанні серотоніну та  $\gamma$ -аміномасляної кислоти, дефіцит яких спричиняє клітинні аномалії, що зумовлюють порушення певних ділянок головного мозку та периферичної нервової системи. Отже, внаслідок зниження активності ТДФ-залежних ферментів, а також інших тіамінозалежних процесів ДТ у мозку зумовлює оксидативний стрес, лактоацидоз, нейрозапалення та ексайтотоксичність (Bettendorff, 2020).

Ранні ознаки ДТ, як-от відсутність апетиту, нудота, втома, проблеми з пам'яттю, порушення сну, біль у животі, слабкість, анорексія, є неспецифічними, тому їх легко не помітити. Зазвичай, особливо на ранніх стадіях захворювання, пацієнти добре реагують на замісну терапію тіаміном. Пізніше розвиваються незворотні ураження нервової системи, тому ефективність лікування знижується. Слід зауважити, що ДТ може спричинятися і такими факторами, як підвищена потреба чи надмірне виведення тіаміну, дієта, збагачена простими вуглеводами, споживання продуктів

або ліків, що містять антитіамінові компоненти, чи через генетичні мутації транспортерів/ферментів, залучених до метаболізму тіаміну (Liu and Luo, 2017). Низка досліджень демонструє низький рівень тіаміну в людей літнього віку (Bettendorff et al., 1996; O'Keeffe et al., 1994; Nichols and Basu, 1994), осіб із діабетом (Page et al., 2011), з ВІЛ/СНІДом (Butterworth et al., 1991; Müri et al., 1999), хворих на рак (Zastre et al., 2013) та пацієнтів із депресією (Mikkelsen et al., 2017). Крім того, вагітні й жінки, котрі годують грудьми, потребують збільшеного споживання тіаміну (понад рекомендованої добової норми) (Dhir et al., 2019). Саме тому субклінічний ДТ є досить поширеним явищем, ніж вважалося раніше (Bettendorff, 2020).

Діагностика ДТ часто ускладнена, оскільки відсутні доступні та надійні лабораторні тести. Звичайне дослідження сироваткової концентрації тіаміну недостатнє для визначення запасу останнього; натомість необхідно визначати активність транскетолази чи концентрацію ефіру ТДФ в еритроцитах (Manzetti et al., 2014).

## Метаболізм і механізм дії бенфотіаміну

Хоча тіамін і використовувався для лікування розладів ДТ, через його низьку біодоступність розроблено декілька ліпофільних похідних тіаміну. Найдослідженішим і широко використовуваним похідним тіаміну є бенфотіамін. Для нього характерні вища біодоступність і абсорбція щонайменше в 5 разів, ніж еквівалентна доза тіаміну (Loew, 1996). Низкою досліджень засвідчено, що бенфотіамін безпечний та добре переноситься навіть у високих концентраціях (Pan et al., 2016; Gibson et al., 2020; Sheng et al., 2021; Bönhof et al., 2022; Manzardo et al., 2013). Дослідження фармакокінетики лікування бенфотіаміном на прикладі хвороби Альцгеймера (ХА) показало, що пік концентрації тіаміну в крові досягався через 1-2 год після приймання одноразової дози (Sheng et al., 2021).

Після перорального прийому в тонкому кишечнику бенфотіамін дефосфорилується до ліпофільної сполуки (S-бензоїлтіаміну), після чого легко проникає через ендотеліальні клітини та надходить у кров, де еритроцити перетворюють його на вільний тіамін (Balakumar et al., 2010). Частка

S-бензоїлтіаміну гідролізується в печінці до тіаміну та бензойної кислоти (Volvvert et al., 2008). Для отримання ліпофільного S-бензоїлтіаміну необхідне дефосфорилування, тому пероральний шлях введення вважається найефективнішим (Sambon et al., 2021).

## Нейропротекторні ефекти бенфотіаміну

Нейропротекторний ефект бенфотіаміну вперше помічено при застосуванні для лікування діабетичної нейропатії (Stracke et al., 2008; Winkler et al., 1999; Haupt et al., 2005). У пацієнтів спостерігалось суттєве покращення показника нейропатії порівняно із плацебо (Haupt et al., 2005). Існують свідчення щодо ефективності бенфотіаміну в лікуванні пацієнтів з алкогольною полінейропатією (Woelk et al., 1998).

Низка нейродегенеративних захворювань пов'язана зі зниженою активністю тіамінозалежних ферментів: ХА, Паркінсона, Хантінгтона, синдром Верніке – Корсакова тощо (Gibson and Zhang, 2002). У пацієнтів із ХА зниження тіамінозалежних процесів корелювало із клінічними симптомами деменції (Gibson et al., 2013). Перші доклінічні дослідження свідчать про позитивний вплив бенфотіаміну на просторову пам'ять (Takashima, 2006). У невеликому неконтрольованому клінічному дослідженні пацієнтів із легкою та помірною ХА виявлено, що застосування бенфотіаміну сприяло покращенню когнітивних здібностей досліджуваних (Pan et al., 2016). При дослідженні ефективності та безпеки бенфотіаміну в пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями чи деменцією лікування було безпечним і ефективним (Gibson et al., 2020).

## Бенфотіамін у лікуванні діабетичних ускладнень

Відомо, що за діабету спостерігається ДТ, який є попередником ТДФ, – кофактора важливих ферментів для внутрішньоклітинного метаболізму глюкози (Beltramo et al., 2008). Зниження рівня тіаміну в крові хворих із діабетом пов'язане з підвищеним нирковим кліренсом (Thornalley et al., 2007; Al-Daghri et al., 2015), тому для посилення метаболізму глюкози може бути корисним збільшення добової норми споживання тіаміну. В рандомізованому клінічному дослідженні встановлено, що тіамін знижує рівень глюкози в крові та концентрацію лептину (González-Ortiz et al., 2011). Клінічне випробування пацієнок із гестаційним діабетом показало, що додавання тіаміну протягом 6 тиж знижувало рівні певних маркерів запалення та окислювального стресу (Amirani et al., 2021).

Вивчався вплив бенфотіаміну і на розвиток діабетичних ускладнень. Так, Н. Hammes і співавт. (2003) виявили, що він пригнічує 3 основні шляхи розвитку ускладнень, пов'язаних із гіперглікемічним ушкодженням судин: шлях гексозаміну, утворення кінцевого продукту глікування і діацилгліцерол-протеїнкінази С.

### ➤ Бенфотіамін і нейрозапалення

Існують дані про зв'язок між рівнем тіаміну, виникненням запалення в ЦНС, про що свідчить активація мікроглії та збільшення продукції прозапальних цитокінів у різних ділянках мозку (Hazell et al., 2013). Протизапальну дію бенфотіаміну продемонстровано на культурах макрофагів (Yadav et al., 2010; Shoeb and Ramana, 2012), мікроглії (Bozic et al., 2015), дендритних клітинах (Djedovic et al., 2021). У макрофагах бенфотіамін знижував експресію прозапальних цитокінів і хемокінів, індуковану лікуванням ліпополісахаридами (ЛПС) (Yadav et al., 2010). Так, було виявлено, що бенфотіамін пом'якшує індуковані стимуляцією ЛПС морфологічні зміни клітин мікроглії (Franco-Vocanegra et al., 2019). Установлено, що активація мікрогліальних клітин ЛПС зумовила розширення клітинного тіла, реорганізацію актинового цитоскелета й утворення мембранозв'язаних стресових волокон, тоді як бенфотіамін зменшив ці зміни, повернув розмір клітинного тіла до контрольного рівня, а також сприяв переміщенню індукованих ЛПС ушкоджених актинових волокон назовні клітини (Bozic et al., 2015). Такий вплив бенфотіаміну на морфологічні зміни спостерігався і в дендритних клітинах (Djedovic et al., 2021). S. Muller-Krebs і співавт. (2015) виявили, що бенфотіамін відновлює реорганізацію актинового цитоскелета подоцитів, які зазнали впливу високих концентрацій глюкози. Крім того, бенфотіамін пригнічував продукцію головних прозапальних цитокінів TNF та IL-6, одночасно

посилуючи продукцію протизапального цитокіну IL-10, знижував активацію фактора транскрипції NF-κB, регулятора запальних процесів у мікроглії (Bozic et al., 2015; Milosevic et al., 2022) та дендритних клітинах (Djedovic et al., 2021).

Дані експериментальних досліджень підтверджують зниження експресії запальних маркерів, а також окисного стресу й апоптозу на тлі застосування бенфотіаміну, що свідчить про його ефективність у лікуванні запального та нейропатичного болю (Sánchez-Ramírez et al., 2006; Ahmed et al., 2020). Також бенфотіамін проявив нейропротекторну та протизапальну дію при експериментальній таупатії (Tapias et al., 2018) шляхом зменшення експресії iNOS, ЦОГ-2, TNF, IL-1β і NF-κB p65 у тварин, які надмірно експресують ген тау з мутацією P301S (зумовлює лобно-скроневу деменцію в чоловіків). Ці результати демонструють потенціал бенфотіаміну для використання в лікуванні захворювань з патологією тау-білка (Tapias et al., 2018).

### ➤ Бенфотіамін за патології окисного стресу

Крім посилення запальних процесів, у разі ДТ в організмі спостерігаються збільшення продукції активних форм кисню і розвиток окисного стресу (Hazell et al., 2013). ДТ стимулює продукцію таких маркерів, як гемоксигеназа, супероксиддисмутаза, молекула міжклітинної адгезії 1, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, індукцйбельна синтаза оксиду азоту, феритин і малоновий діальдегід (Liu et al., 2017; Gibson and Zhang, 2002), посилює апоптоз (Hazell et al., 2013), перекисне окиснення ліпідів, зміну рівнів антиоксидантних ферментів (Liu et al., 2017). Було показано, що тіамін усуває патологію окисного стресу навіть в умовах, не спричинених ДТ (Gibson and Zhang, 2002). Результати Bozic і співавт. (2015) продемонстрували, що бенфотіамін пригнічує окислювальний стрес і активує антиоксидантну систему в активованих мікрогліальних клітинах BV-2.

### ВИСНОВКИ

Бенфотіамін – це сполука, відмінна за структурою від тіаміну. За потраплення до організму людини при пероральному вживанні перетворюється на тіамін. Клінічне використання бенфотіаміну продемонструвало багатообіцяльний терапевтичний потенціал у разі різноманітних розладів, зокрема з високим сироватковим рівнем цукру й окислювальним стресом.

Одна із ключових особливостей тіаміну та бенфотіаміну – здатність запобігати ускладненням, спричиненим гіперглікемією, а також усувати їх. Водночас зазначається, що бенфотіамін є ефективнішим у запобіганні діабетичної нейро- та нефропатії, що здебільшого пов'язано зі здатністю останнього підвищувати внутрішньоклітинні рівні тіамініпрофосфату – кофактору, який бере участь у метаболізмі глюкози.

Ще одна відмінність тіаміну та бенфотіаміну полягає у їхній здатності захищати від ушкоджень, спричинених окислювальним стресом. В експериментальних моделях доведено, що бенфотіамін є ефективнішим у зниженні окисного стресу та запобіганні ушкодженню клітин.

Отже, отримані дані підтверджують позитивний ефект лікування бенфотіаміном розладів, зокрема ДТ, діабету, алкоголізму та нейродегенеративних захворювань.

Загалом бенфотіамін – багатообіцяльний ефективний терапевтичний засіб для покращення функції нейронів, захисту від запалення та загибелі клітин ЦНС, спричинених окислювальним стресом, тому може активно застосовуватися в рутинній клінічній практиці.

## ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Доктор медичних наук, професор Надія Миколаївна Жердова

– Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – підвищений уміст у крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ); вважають незалежним фактором ризику серцево-судинної патології та інших захворювань. Відомо, що підвищення ГЦ >5 ммоль/л спричиняє збільшення показників загальної смертності на 49%, онкологічної – на 26%, кардіоваскулярної – на 50% (Shaiba et al., 2019). Однією із причин, що зумовлює ГГЦ, є дефіцит вітамінів групи В. Так, серед симптомів і наслідків дефіциту вітамінів В виокремлено такі: когнітивні ураження (деменція, ХА, шизоїдний синдром); неврологічні розлади (епілепсія, розсіяний склероз); психологічні розлади (депресія, тривожні стани, розлади особистості).

Водночас представлено дані щодо ДТ у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, а також його вплив на розвиток ускладнень. Зазначено, що вітамін В1 є кофактором транскетотлази, яка бере участь в обміні глюкози та блокуванні патологічних шляхів її розпаду, отже, й блокуванні окисного стресу. Згідно з даними дослідження Thornalley та співавт. (2007), концентрація тіаміну в плазмі крові є на 75-76% нижчою в осіб із цукровим діабетом порівняно з контрольною групою. В пацієнтів із цукровим діабетом сироватковий уміст вітаміну В корелює з тяжкістю нейропатії. Існують свідчення того, що на тлі ДТ в осіб із цукровим діабетом удвічі збільшується розмір атеросклеротичної та амілоїдної бляшки у корі, гіпокампі, таламусі (Gibson et al., 2016).

Вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин) також бере участь в обміні ГЦ. До факторів ризику розвитку дефіциту піридоксину (ДП) належать період швидкого росту, надмірне вживання алкоголю і кави, збільшення в раціоні білкових продуктів, що підвищує потребу організму в піридоксині, куріння, літній вік, застосування оральних

контрацептивів. Вітамін В<sub>9</sub> має багато залежних ензимів, які беруть участь у метаболізмі нейротрансмітерів: дофамін, норадреналін, серотонін, гліцин, D-серин, глутамат, гістамін тощо; вони, своєю чергою, впливають на емоційний стан, пам'ять, розвиток депресії, тому існує потреба в адекватній корекції ДП для профілактики розвитку когнітивних порушень.

У розвитку депресивних станів також бере участь мозковий нейротрофічний фактор, який за нормального рівня підвищує нейрональну активність мозку. Зниження його рівня спричиняє апоптоз, атрофію нервової тканини, а це, своєю чергою, порушує нейрогенез, нейродиференціацію та впливає на тривалість життя клітин. Саме тому нормалізація рівня цього показника є надважливим завданням. Дослідження E. Dief і співавт. (2015) демонструють, що піридоксин бере безпосередню участь у нормалізації рівня мозкового нейротрофічного фактора. Інші випробування доводять, що додавання до схеми лікування вітаміну В1 у пацієнтів із цукровим діабетом і ХА зумовлює покращення мозкової перфузії та когнітивних функцій через 24 міс лікування (Pan et al., 2016).

Представлені результати досліджень та їхній аналіз свідчать про позитивний вплив застосування препаратів вітамінів групи В із метою корекції неврологічних і когнітивних порушень, профілактики ускладнень гіперглікемії. Саме тому необхідно активно залучати до лікування саме комплексні препарати групи В, які відповідають світовим стандартам і сучасним рекомендаціям. До таких засобів належить Мільгама® – комплексний препарат вітамінів групи В. Мільгама® розчин для ін'єкцій (ампули 2 мл) містить в 1 мл тіаміну гідрохлорид 50 мг, піридоксину гідрохлорид 50 мг і ціанокобаламін 500 мкг. До складу таблетованої форми входять 100 мг бенфотіаміну та 100 мг піридоксину гідрохлориду. Рекомендуються розпочинати лікування із внутрішньом'язового введення препарату Мільгама® впродовж 10 днів із подальшим переходом на таблетовану форму.

Підготувала Людмила Суржко

milgamma®

## МІЛЬГАМА® ІЗ БЕНФОТІАМІНОМ ДОЗВОЛЯЄ ВІДНОВИТИ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В<sub>1</sub> У 5 РАЗІВ ЕФЕКТИВНІШЕ ЗА ТІАМІНУ МОНОНІТРАТ



Пероральний прийом з еквімолярною кількістю тіаміну: 100 мг бенфотіаміну проти 70,2 мг тіаміну мононїтрату



- X5 вища біодоступність (AUC<sub>0-10h</sub>)
- X7 вища концентрація в плазмі крові
- Можна безпечно комбінувати з лікарськими засобами для лікування цукрового діабету
- Сприяє відновленню нервової тканини



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В, у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та вітаміном В<sub>12</sub>. Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. Протипоказання. Падіння чутливості до компонентів препарату. Прийом вітаміну В протипоказаний при алергічних реакціях. Прийом вітаміну В протипоказаний при вираженій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, заповнюючи достатньою кількістю рідини. Побічні ефекти. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку м'язової системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксія; хронічна втома. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У важкій рідкій випадках – шоковий стан. Категорія вільного продажу. Без рецепта. Рік. МОЗ України № ЦА/ВР/01/1. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

wörwag  
PHARMA