

Г.В. Раменская¹, О.А. Петухова^{1,2}, В.В. Смирнов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва,

²ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В₁ с различной растворимостью в жирах и водных средах

Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрировано огромное количество лекарственных средств для профилактики и лечения неврологических заболеваний, вызванных дефицитом витамина В₁.

Наиболее широко используются препараты витамина В₁, терапевтическая эффективность которых доказана во многих исследованиях. Отмечена актуальность разработки и внедрения в практику липофильных форм водорастворимых витаминов, что позволит сделать витаминную терапию более эффективной.

Ключевые слова: препараты витамина В₁, неврологические заболевания.

Контакты: Галина Владиславовна Раменская ramenskaia@mail.ru

Use of vitamin B₁ preparations with different solubility in fats/oils and aqueous media: Clinical and pharmacological aspects

G.V. Ramenskaya¹, O.A. Petukhova^{1,2}, V.V. Smirnov^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²State Research Center, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

An abundance of drugs to prevent and treat vitamin B₁ deficiency-induced neurological diseases has been today registered on the Russian pharmaceutical market.

The most used agents are vitamin B₁ preparations, the therapeutic efficiency of which has been proven in many trials. It is noted that it is urgent to develop and introduce into practice the lipophilic formulations of water-soluble vitamins, which will make vitamin therapy more effective.

Key words: vitamin B₁ preparations, neurological diseases.

Contact: Galina Vladislavovna Ramenskaya ramenskaia@mail.ru

В настоящее время тиамин и бенфотиамин назначают при терапии неврологических заболеваний, вызванных дефицитом витамина В₁, среди которых наиболее часто встречаются алкогольная полинейропатия и другие поражения нервной системы вследствие хронического алкоголизма [1–3]. Тиамин и бенфотиамин также используют при диабетической полинейропатии [4], радикулопатии [5].

В патогенезе алкогольной полинейропатии играет роль прямое токсическое влияние алкоголя. Считается, что алкоголь повреждает защитный барьер периферической нервной системы [6]. Нарушение утилизации витаминов группы В является дополнительным механизмом развития алкогольной полинейропатии. Синдром Вернике–Корсакова также обусловлен дефицитом витамина В₁. К данному заболеванию предрасполагают и другие причины недостаточности тиамина, например, голодание, рвота, гемодиализ, СПИД, злокачественные новообразования [6].

Эффективность бенфотиамина при лечении алкогольной полинейропатии продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [3, 7, 8]. Рекомендуется назначение тиамина парентерально или внутрь для предупреждения или лечения алкогольной энцефалопатии [6, 9]. При использовании тиамина отмечались уменьшение болевого синдрома, восстановление чувствительности и рефлексов.

Эффективность бенфотиамина при диабетической полинейропатии показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Два плацебоконтролируемых и несколько открытых РКИ простого дизайна продемонстрировали хорошую переносимость комбинаций бенфотиамина, значимое уменьшение интенсивности боли, улучшение вибрационной чувствительности и показателей проводимости возбуждения по нервам у пациентов с диабетической полинейропатией [10–12].

Среди физико-химических свойств лекарств особо следует выделить растворимость в жирах или водных средах (липофильность или гидрофильность) и кислотно-основные свойства. Липофильные формы всасываются лучше гидрофильных, так как первые имеют большее сродство к фосфолипидам мембран клеток. Однако использование липофильной формы вещества сопряжено с определенными сложностями в технологии производства лекарственных препаратов, поэтому чаще всего для изготовления лекарств используют витамины в гидрофильной форме. Обычно это соли витаминов и слабых органических кислот или, в случае водорастворимых витаминов, — сильные минеральные кислоты, например, ретинола пальмитат, токоферола сукцинат, пиридоксина фосфат и тиамина нитрат. Жирорастворимые витамины, попав в щелочную среду кишечника, частично переходят в

жирорастворимые основания и всасываются в системный кровоток. Так как переход солевой формы в форму основания полностью невозможен из-за pH кишечного сока, биодоступность жирорастворимых витаминов не достигает максимального уровня. В связи с этим появление лекарственных форм, содержащих жирорастворимые витамины в виде оснований, может привести к повышению их биодоступности при пероральном введении. Водорастворимые витамины С, В, Р в зависимости от концентрации всасываются посредством либо пассивной диффузии (при большой концентрации), либо активного транспорта (при низкой концентрации). Поэтому зачастую в лекарственных формах намеренно завышают концентрацию водорастворимых витаминов, чтобы увеличить их биодоступность. Это приводит к развитию нежелательных побочных реакций (тошнота и другие диспептические явления) вплоть до ulcerогенных. В связи с этим актуальна разработка липофильной формы водорастворимых витаминов и лекарственных форм.

В данной статье рассматриваются отличия фармакокинетики липофильной и гидрофильной форм витамина В₁.

Витамин В₁ (тиамин) выступает кофактором некоторых ферментов, необходимых для обеспечения нормально метаболизма углеводов (пируватдекарбоксилазный и α -кетоглутаратдекарбоксилазный комплексы, транскетолаза). Всасываясь из кишечника, тиамин фосфорилируется и превращается в тиаминпирофосфат (тиаминдифосфат) — активную форму тиамин, являющуюся коферментом пируватдекарбоксилазного и α -кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов, а также транскетолазы. При дефиците тиаминдифосфата развиваются дегенеративные изменения нервов с сопутствующими нарушениями сердечно-сосудистой регуляции, функций желудочно-кишечного тракта, водно-солевого обмена, а также мышечная атрофия и др. [13].

Наблюдаются диспептические явления, увеличение печени, снижение сократительной способности миокарда, сердечная недостаточность, аритмии, артериальная гипотония, вплоть до развития таких серьезных заболеваний, как синдром Бери-Бери и Вернике—Корсакова. При дефиците тиамин у кормящих женщин в молоке появляется кардиотоксический метаболит гамма-окси-альфа-кетоглутарат, вызывающий у новорожденного нарушение деятельности сердца и его остановку.

Для лечения нейропатии в нашей стране зарегистрировано огромное количество препаратов, содержащих витамины группы В и их производные. Наиболее часто используются препараты витамина В₁ с доказанной терапевтической эффективностью.

Всасывание тиамин происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке [14] и подчиняется кинетике насыщения, не являясь дозозависимым, так как водорастворимый тиамин может проникать через биологические мембраны лишь в незначительных количествах. Ежедневный предел всасывания водорастворимого тиамин составляет 5–10 мг [15].

При пероральном введении основная часть поступившего в организм тиамин метаболизируется в печени. В результате образуются биологически активные формы тиамин — тиамин моно-, -ди- и трифосфат. Именно в этих формах тиамин участвует в переносе двууглеродных фрагментов во внутриклеточных процессах [16, 17]. Однако по-прежнему остается неизвестным, влияет ли (и в ка-

кой мере) дефицит тиамин трифосфат и недавно открытого метаболита тиамин — аденозин тиамин трифосфат — на появление симптомов нейропатии.

Тиамин выводится из организма почками, примерно 50% тиамин — в неизменном виде или в виде сульфатного эфира, остальную часть составляют тиамин и метилтиазолоксусная кислота, пирамин. Некоторые метаболиты тиамин в настоящее время не идентифицированы [2]. Период полувыведения тиамин с мочой (у взрослых) — примерно 9,5–18,5 дней [18]. По данным ряда авторов [19], период полувыведения фосфорилированных форм тиамин больше, чем нефосфорилированных, а после перорального приема они экскретируются медленнее, чем после внутривенного введения. Таким образом, наблюдается обратная корреляция между уровнем тиаминдифосфат в плазме крови и экскрецией тиамин почками [20].

Выделяют водорастворимые и жирорастворимые формы витамина В₁. К водорастворимым формам относятся соли тиамин — тиамин гидрохлорид, тиамин бромид и тиамин мононитрат [10]. В настоящее время препараты, содержащие водорастворимые соли тиамин, все реже используются в терапии из-за низкой биодоступности, не превышающей 10% принятой дозы, плохой проницаемости через слизистую оболочку кишечника, быстрого метаболизма в желудочно-кишечном тракте, высокой степени метаболизма в печени и тканях [21, 22]. Парентеральное введение водорастворимых форм тиамин в клинических условиях не позволяет значительно повысить тканевую биодоступность (в этом случае она составляет около 20%) [1].

В 60-е г. синтезированы жирорастворимые формы тиамин: бенфотиамин (S-бензоил-тиамин-О-монофосфат), фурсультиамин (тиамин тетрагидрофурфурил дисульфид), октотиамин (тиамин дисульфид), S-ацилтиамин, O,S-диацетилтиамин, циклотиамин, просультиамин, салбутиамин и др. [16, 23–25].

При абсорбции из желудочно-кишечного тракта они быстро и полно проникают в эпителиальные клетки кишечника, где превращаются в обычный тиамин [26]. Максимальной биодоступностью среди всех липофильных производных витамина В₁ обладает бенфотиамин [25]. Биодоступность бенфотиамин в 4–5 раз превышает таковую водорастворимого тиамин [6] и, по некоторым данным, при назначении высоких доз достигает 100% [22]. После перорального приема бенфотиамин в неизменном виде попадает в кишечник, где дефосфорилируется до S-бензоилтиамин, который, обладая более липофильными свойствами, диффундирует в эндотелиальные клетки кишечника, а затем в кровоток. В эритроцитах S-бензоилтиамин превращается в тиамин, который в свою очередь подвергается фосфорилированию, в результате чего образуются кофермент тиаминдифосфат, а также тиаминмонофосфат и тиаминтрифосфат [3, 27–29].

При исследованиях здоровых добровольцев показано, что бенфотиамин обладает 120-кратной внутриклеточной биодоступностью по сравнению с тиамин гидрохлоридом [30–32].

По данным некоторых авторов [3, 4, 33–36], препараты, содержащие липофильный бенфотиамин в таблетках, обеспечивают более высокую концентрацию тиамин в плазме крови (в 1,7 раза) и эритроцитах (в 2 раза), чем внутримышечное введение водорастворимого тиамин гидрохлорида (табл. 1). Препараты, в состав которых входят гид-

рофильные производные витамина В₁, обладая низкой биодоступностью, не могут конкурировать по кинетическим и фармакодинамическим свойствам с препаратами, содержащими липофильные формы [16].

Значительно более низкой тканевой биодоступностью обладают другие липофильные производные тиамин: тиамин дисульфид и салбутиамин, особенности фармакокинетики которых обусловлены наличием в их структуре S-S-связи, способной затруднять пассивную диффузию тиамин [37]. Ближайшим аналогом бенфотиамин по фармакологическому

Таблица 1. Концентрация тиамин в плазме крови [22]

День исследования	Концентрация тиамин в плазме крови, нг/мл после приема бенфотиамин	
	после в/м введения тиамин гидрохлорида	и пиридоксин
Исходное состояние	29,39 ± 10,15	22,57 ± 4,00
1-й	229,77 ± 88,49	226,70 ± 92,67
2-й	248,83 ± 91,70	238,22 ± 248,83
7-й	305,19 ± 72,21	240,90 ± 114,75

Примечание. * – различия достоверны (p<0,05). В/м – внутримышечное введение.

Таблица 2. Биокинетические показатели, рассчитанные по результатам анализов гемолизата и плазмы крови; n=7 ([22] с изменениями)

Показатель	Препарат	Гемолизат			Плазма		
		М	СО	95% ДИ	М	СО	95% ДИ
AUC по В ₁ , нг/мл в ч	Бенфотиамин	615,2	219,5	412,2–818,2	223,0	101,4	129,2–316,8
	Фурсултиамин	306,0	182,2	137,5–474,5	55,3	39,3	19,0–91,6
	Дисульфид	55,7	21,5	35,8–75,5	23,9	13,3	11,6–36,2
C _{max} В ₁ , нг/мл	Бенфотиамин	145,6	48,7	100,6–90,7	69,0	18,0	52,4–85,7
	Фурсултиамин	88,7	35,1	56,2–121,2	22,5	12,8	10,6–34,4
	Дисульфид	34,6	4,6	30,3–38,9	11,6	6,3	5,9–17,4
T _{max} , ч	Бенфотиамин	1,2	0,5	0,7–1,7	1,0	0,4	0,7–1,4
	Фурсултиамин	4,9	2,5	2,6–7,2	5,3	3,3	2,3–8,3
	Дисульфид	3,3	1,5	1,9–4,7	1,9	0,5	1,4–2,4

Примечание. М – среднее арифметическое, СО – стандартное отклонение; p<0,05

действию является октотиамин [22], представляющий собой смесь двух стереоизомеров. Как правило, фармакологической активностью обладает только один из стереоизомеров, что может являться причиной более низкой эффективности препаратов, содержащих октотиамин [7, 38]. По биодоступности октотиамин в 11 раз уступает бенфотиамину (табл. 2). По данным разных авторов [6, 39–41], по фармакокинетическим свойствам бенфотиамин значительно превосходит другие липофильные производные тиамин (фурсултиамин и октотиамин).

В настоящее время в России существует только один препарат отечественного производства, содержащий бенфотиамин в дозе 100 мг – Комбилипен® табс. Препарат представляет собой комплекс витаминов группы В и, помимо бенфотиамин, включает пиридоксин (В₆) и цианкобаламин (В₁₂). Применение Комбилипена® табс показано при полинейропатиях (диабетической, алкогольной), различных неврологических заболеваниях, сопровождающихся

болевым синдромом, так как данный препарат содержит терапевтические дозы витаминов группы В.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что имеются теоретические и практические предпосылки для проведения сравнительных фармакокинетических исследований для доказательства более высокой эффективности липофильных форм водорастворимых витаминов. Необходимо создание наиболее усвояемых форм витаминов. Это приведет к улучшению профилактики и лечения авитаминозов и снизит риск возникновения побочных эффектов, связанных с приемом высоких доз витаминов. Кроме того, необходимы сравнительные испытания липофильных и гидрофильных форм водорастворимых витаминов с целью выявления частоты развития аллергических реакций.

Таким образом, разработка и внедрение в практику липофильных форм водорастворимых витаминов будут способствовать рационализации витаминной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Kucera P., Balaz M., Varsik P. et al. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. Bratisl Lek Listy 2002;103(1):26–9.
- Mizuhira B., Uchida K., Totsu J et al. Studies on the absorption of S-benzoylthiamine O-monophosphate: (IV) Electronmicroscopic autoradiography on the intestinal absorption of S-benzoyl-3H O-monophosphate in rat. Vitamins 1968;38:334–6.
- Neundorfer B. Alcohol polyneuropathy. Fortschr Neurol Psychiatr 2001;69(8):341–45.
- Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. ПМЖ 2009;17(11):776–83.
- Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики. ПМЖ 2008;16:35–9.
- Jackson R, Teece S. Oral or intravenous thiamine in the emergency department. Emerg Med J 2004;21:501–2.

7. Tallaksen C.M., Sande A., Bohmer T. et al. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in human blood, plasma level and urine after 50 mg intravenously or orally. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44(1):73–8.
8. Vittadini G., Buonocore M., Colli G. et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcoholism* 2001;36(5):393–400.
9. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrin Diab* 1996;104(4):311–6.
10. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом мильгамма 100. *Журн неврол и психиатр* 1998;98(9):30–2.
11. Reeh P.W. Die Wirkung von B-Vitaminen in experimentellen Modellen peripherer Nervenleiden *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine* N. Rietbrock, P.W. Reeh (eds). Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1988;51–65.
12. Schreab 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;52:773–88.
13. Dudeja P.K., Tyagi S., Kavilaveetil R.J. et al. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brushborder membrane vesicles. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281(3):786–92.
14. Верткин А.Л., Городецкий В.В. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов мильгамма и бенфогама в лечении диабетической нейропатии. *Фарматека* 2009;7:18–21.
15. Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:216–21.
16. Ярош А.К. Сравнительная фармакокинетика препаратов витамина В₁ (тиамина) и их фармакодинамическая (лечебная) эффективность. *Ліки України: Науковий журнал* 2009;7(133):71–6.
17. Громова О.А., Гупало Е.М., Никонов А.А. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамин: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. *Трудн пациент* 2008;2–3: 36–42.
18. Конь И.Я., Тоболева М.А., Дмитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста. *Вопр совр педиатр* 2002;1(2):62–6.
19. Geissler C., Powers H. *Human Nutrition*. Edinburgh, 2006;763 p.
20. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 15-е изд. М.: Новая Волна, 2005; 142.
21. Занозина О.В., Рунов Г.П. Диабетическая полиневропатия: перекисное окисление липидов и невровазкулярная дисфункция. Н. Новгород, 1999; 5–7.
22. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник для провизоров и фармацевтов. М.: МЦФЭР, 2005;239.
23. Чернышева Т.Е. Витамины группы В в комплексной терапии диабетической нейропатии. *Рос мед вести* 2001;4:48–51.
24. Ших Е.В. Роль витаминных комплексов в профилактике и лечении заболеваний внутренних органов. *РМЖ* 2007;15(5):369–74.
25. Davis R.E. Clinical chemistry of thiamine. *Adv Clin Chem* 1983;23:93–140.
26. 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;9:294–9.
27. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. *Fortschr Med* 1996;114(32):439–43.
28. Loew D. Entwicklung und Pharmakokinetik von Benfotiamin *Int. Symposium «Benfotiamin in der Therapie von Polyneuropatien»*, April 1997, Stuttgart. Herausgegeben Von F.A. Gries, K. Federlin (eds.). Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1998;19–27.
29. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(2):47–50.
30. 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. *Diabetology* 2006;49:405–20.
31. Fujiwara M. Allithiamine and its properties. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1967;22:57–62.
32. Leevy C. M. In: *Annals New York Academy of Sciences*. Wiley, 1982;378:316–26.
33. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В., Обычная Е.Г. и др. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция. *Педиатрия* 2007;3:112–8.
34. Скоробогатова З.М. Химические аспекты действия комплекса витамина В. *Здоров'я України* 2010;9(238):28–9.
35. Wada T., Takagi H., Minakami H. et al. A new thiamine derivate, S-benzoylthiamine O-monophosphate. *Sci* 1961;134:195–6.
36. Baker H., Frank O. Absorption, utilization and clinical effectiveness of allithiamines compared to water-soluble thiamines. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1976;22:63–8.
37. Beuker F., Bitsch R., Stemper Th. et al. *Vita Min Spur* 1996;11:137–41.
38. Drug Information. G.K. McEvoy, A.G. Gilman, T.W. Rall et al (eds.). Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2000.
39. Fujiwara M., Watanabe H., Matsui K.. Allithiamine a newly found derivate of vitamin B1. I. Discovery of Allithiamine *J Biochem* 1954;41:29–39.
40. Volvert M.L., Seyer S., Piette M. et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *Posted* 2008;11:19.
41. Heinrich H.C. Thiamin- und folsauremangel bet chronischem alkoholismus, eisen- und cobalaminmangel be veganischer ernahrung. *Emahrungs-Umschau* 1990;37:594–607.