

ВЫБОР ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Безчаснюк Е. М., Тораев К. Н.,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа) характеризуется как одно из наиболее значимых медико-социальных заболеваний современного мира, возникновение которого резко повышает риск инвалидности и преждевременной смертности.

Такая ситуация создает необходимость в повышении эффективности лечения данного заболевания, что подразумевает как создание новых групп сахароснижающих препаратов, так и разработку более приемлемых лекарственных форм для уже существующих лекарственных средств.

Целью наших исследований является выбор действующих веществ, разработка и стандартизация нового антидиабетического средства для лечения сахарного диабета 2 типа и побочных осложнений, возникающих в процессе применения препаратов.

Для достижения поставленной цели использовали современные фармакологические, физические, физико-химические, технологические методы определения биофармацевтических и микробиологических показателей действующих веществ.

Метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина β -клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие.

Метформин вызывает снижение всасывания углеводов в кишечнике; повышение превращения глюкозы в лактат в ЖКТ; усиление связывания инсулина с рецепторами; экспрессию гена транспортера GLUT-1 (секреция); усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах; транслокацию GLUT-1 и GLUT-4 из цитозоля к поверхностной мембране в мышечных клетках; подавление глюконеогенеза; ослабление гликогенолиза; снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности; повышение содержания липопротеинов высокой плотности.

Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей (мышечной и печеночной) к действию инсулина.

Наиболее часто применяются следующие дозировки метформина: 250 мг, 500 мг, 850 мг и 1000 мг. Кроме того, метформин повышает текучесть плазмемных мембран, что увеличивает подвижность мембранных белков в фосфолипидном бислое. Показано, что снижение текучести биомембран (повышение вязкости) характерно для клинического течения СД и связано с развитием осложнений.

Диабетическая полинейропатия – одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений сахарного диабета, которое включает поражения центральной и периферической нервной системы. Данное осложнение формируется в результате влияния избыточного содержания глюкозы в крови на метаболические процессы в нервных волокнах и вследствие ухудшения эндоневрального кровотока.

Поражение толстых и тонких нервных волокон при ДПН приводит к снижению чувствительности всех модальностей в дистальных отделах ног, ослаблению или отсутствию сухожильных рефлексов, слабости мышц стопы и голени, развитием язв, угрожающих последующей ампутацией конечности.

Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии предполагает использование препаратов, влияющих на ключевые механизмы ее формирования – антиоксиданты и ти-

амин. Антиоксиданты уменьшают выраженность оксидантного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов, в том числе супероксида, а тиамин увеличивает активность фермента транскетолазы, обеспечивая утилизацию промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле.

Ограничением для применения водорастворимой формы тиамина внутрь в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника. Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамина (аллйтиаминов), среди которых наибольшую биодоступность и способность проникать в клетку имеет бенфотиамин.

Было установлено, что бенфотиамин увеличивает активность транскетолазы, фермента, регулирующего углеводный обмен, что нормализует содержание промежуточных продуктов обмена глюкозы за счет активации пентозофосфатного шунта.

Активность транскетолазы определяется ее кофакторами тиаминдифосфатом или тиаминпирофосфатом, которые образуются при фосфорилировании бенфотиамина.

При введении бенфотиамина уменьшается активность протеинкиназы C, снижается транскрипция ядерного фактора NF-kB, уменьшается продукция эндотелиальной синтетазы оксида азота и эндотелина-1.

При введении бенфотиамина снижается содержание в цитоплазме клеток метилглиоксаля, который реагирует со свободными аминогруппами белков, приводя к образованию конечных продуктов избыточного гликирования, рост содержания которых приводит к клеточной дисфункции, развитию воспалительных процессов сосудистой стенки. Также бенфотиамин существенно улучшает состояние эндотелиальных клеток за счет нормализации их реплицирования и снижения в них активности процессов апоптоза.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение бенфотиамином уменьшает проявления диабетической полинейропатии, улучшая функцию соматических, двигательных и чувствительных нервов, а также вегетативных нервных волокон.

Учитывая, что патогенетическая терапия сахарного диабета 2 типа и его наиболее частого осложнения – диабетической полинейропатии - основывается на одновременном применении пероральных препаратов метформина и бенфотиамина целесообразным представляется разработка фиксированной комбинации на основе этих действующих веществ.

Изучение качественных характеристик, физико-химических свойств выбранных действующих веществ (сыпучести, гранулометрического состава, насыпного объема, растворимости) позволит нам разработать оптимальную лекарственную форму комбинированного препарата.

На рынке многих стран существуют монопрепараты на основе метформина (Багомет, Метфогамма, Сиофор) и бенфотиамина (Мильгамма). Комбинированные препараты, содержащие в качестве действующих веществ метформин и бенфотиамин, не разрабатывались и не зарегистрированы.

Создание комбинированного препарата на основе этих субстанций в виде твердой, лекарственной формы, актуально и имеет практическую значимость, поскольку позволит повысить эффективность лечения как основного заболевания (сахарный диабет 2 типа), так и его тяжелого осложнения (диабетической полиневропатии) по сравнению с отдельным приемом монопрепаратов за счет большего комплаенса пациентов и снижения вероятности пропуска приема одного из препаратов.