

# Immunomodulacyjny wpływ benfotiaminy na patomechanizm chorób obturacyjnych płuc w podeszłym wieku

Prof. dr hab. n. med.  
**Bernard Panaszek**

Kierownik Katedry i Kliniki  
Chorób Wewnętrznych Geriatrii i  
Alergologii AM Wrocław

T E R A P I A

The immunomodulatory effect of benfotiamine on pathomechanism of obstructive lung disease in the elderly.

## S U M M A R Y

Synthetic derivative of thiamine - benfotiamine - plays an important role in the metabolism of both anabolic and catabolic like. Benfotiamine is better absorbed and slowly eliminated from the organism than vitamin B1, so it found advantageous to use in different syndromes due to the immunomodulatory, antioxidant and anti-inflammatory properties. Intensive experimental and clinical studies in recent years have demonstrated the effectiveness of benfotiamine in an pathological phenomena occurring in the diabetes, blood vessel diseases, polineuropathy, demyelinating disorders, and neuropathic pain, which often coexist in obstructive pulmonary diseases. Number of publications indicate the potential immunomodulatory effect of benfotiamine in bronchial asthma and COPD. COPD is a systemic disease, which is characterized by increasing multimorbidity in the elderly, as well as in bronchial asthma. The advantage of catabolic processes, depending on the oxidative stress and DNA damage in the elderly promotes pathogenesis of many diseases including chronic bronchial asthma and COPD. Therefore, the supporting effect of benfotiamine seems to be fully justified in the treatment of obstructive lung diseases, especially in the elderly.

Syntetyczna pochodna tiaminy – benfotiamina - pełni istotną rolę w przemianach metabolicznych zarówno anabolicznych jak i katabolicznych. Lepiej przyswajalna i wolniej eliminowana z organizmu od witaminy B1, znalazła korzystne zastosowanie w różnych zespołach chorobowych ze względu na właściwości immunomodulacyjne, antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne. Intensywne badania eksperymentalne i kliniczne ostatnich lat wykazały skuteczność benfotiaminy w zjawiskach patologicznych towarzyszących cukrzycy, chorobom naczyń krwionośnych, polineuropatiom, schorzeniom demielinizacyjnych i bólom neuropatycznym, które często współwystępują w chorobach obturacyjnych płuc. Liczne publikacje wskazują na potencjalne działanie immunomodulacyjne benfotiaminy w astmie oskrzelowej i POChP. POChP jest schorzeniem systemowym, które charakteryzuje wielochorobowość nasilająca się w podeszłym wieku, podobnie jak w astmie oskrzelowej. Przewaga procesów katabolicznych, zależnych od stresu oksydacyjnego i uszkodzenia DNA w podeszłym wieku sprzyja patogenezie wielu chorób przewlekłych z

## **włączeniem astmy oskrzelowej i POChP. Wobec powyższego, wspomagające działanie benfotiaminy wydaje się w pełni uzasadnione w terapii chorób obturacyjnych płuc, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.**

Panaszek B.: Immunomodulacyjny wpływ benfotiaminy na patomechanizm chorób obturacyjnych płuc w podeszłym wieku.

Alergia, 2014, 2: 17-20



Syntetyczna tiolowa pochodna tiaminy – benfotiamina - pełni istotną rolę w przemianach metabolicznych zarówno anabolicznych jak i katabolicznych, które dominują w podeszłym wieku wskutek narastania, wraz ze starzeniem się organizmu, zjawisk systemowego zapalenia [1]. Posiadająca otwarty pierścień tiazolowy benfotiamina jest lepiej przyswajalna i wolniej eliminowana z komórek od witaminy B1, może skuteczniej ingerować w niekorzystne zjawiska towarzyszące wielu chorobom przewlekłym, szczególnie częstym w podeszłym wieku, wynikającym ze wspólnego ogniwa patogenetycznego, jakim wydaje się małego stopnia systemowe zapalenie (ang. low grade systemic inflammation) z licznymi markerami zapalnymi [2]. Nowe właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne benfotiaminy spowodowały, że znalazła ona szerokie zastosowanie w różnych zespołach chorobowych ze względu na właściwości immunomodulacyjne, antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne [3].

Intensywne badania eksperymentalne i kliniczne ostatnich lat wykazały skuteczność benfotiaminy w zjawiskach patologicznych towarzyszących cukrzycy, chorobom naczyń krwionośnych, polineuropatiom, schorzeniom demielinizacyjnym i bólom neuropatycznym [4], które często współwystępują w chorobach obturacyjnych płuc u osób w podeszłym wieku [5,6].

## **Potencjalny wpływ benfotiaminy na immunopatologię starzenia się organizmu**

Starzenie się organizmu jest procesem degeneracyjnym, który wydaje się ściśle związany z systemowym zapaleniem. Immunopatologia starości polega na zaburzeniu równowagi pomiędzy zjawiskami pro – i anty – zapalnymi, które skutkuje małego stopnia systemowym zapaleniem z cechami postępującej z wiekiem dysfunkcji układu immunologicznego (ang. immunosenescence) [7]. Trudno jednoznacznie wyjaśnić wszystkie procesy zachodzące w starzejącym się ustroju, wydaje się jednak prawdopodobne, że w tych złożonych zjawiskach występują różnego typu zmiany charakterystyczne dla zapalenia, którego głównymi markerem jest białko C-reaktywne (CRP) oraz dwie cytokiny to jest interleukina - 6 (IL- 6) i TNF –  $\alpha$  (ang. tumor necrosis factor – alpha) [2]. Wśród wielu hipotez, próbujących wyjaśnić wpływ przewlekłego zapalenia na starzenie się organizmu można wziąć pod uwagę rolę stresu tlenowego, uszkodzenia mitochondriów, i zjawiska epigenetyczne, odpowiedzialne za choroby wieku podeszłego [8].

Starość nie jest chorobą samą w sobie, jednak w procesie starzenia się organizmu zachodzą zjawiska degeneracyjne na poziomie komórkowym, które sprzyjają rozwojowi chorób narządowych i systemowych. Z pewnością zmiany towarzyszące stresowi tlenowemu odgrywają dużą rolę w dysfunkcji komórkowej.

W ustroju osób starszych obserwuje się wzrost aktywności wolnych rodników tlenowych, które uszkadzają mitochondrialny DNA, a niesprawne mitochondria nie kontrolują właściwej produkcji związków wysokoenergetycznych (ATP) oraz programowanej śmierci komórki (apoptozy) [9]. Wymienione powyżej procesy sprzyjają rozwojowi chorób podeszłego wieku, tym bardziej, że uszkodzeniu ulegają również systemy ochronne wobec niszczącego działania wolnych rodników tlenowych [3].

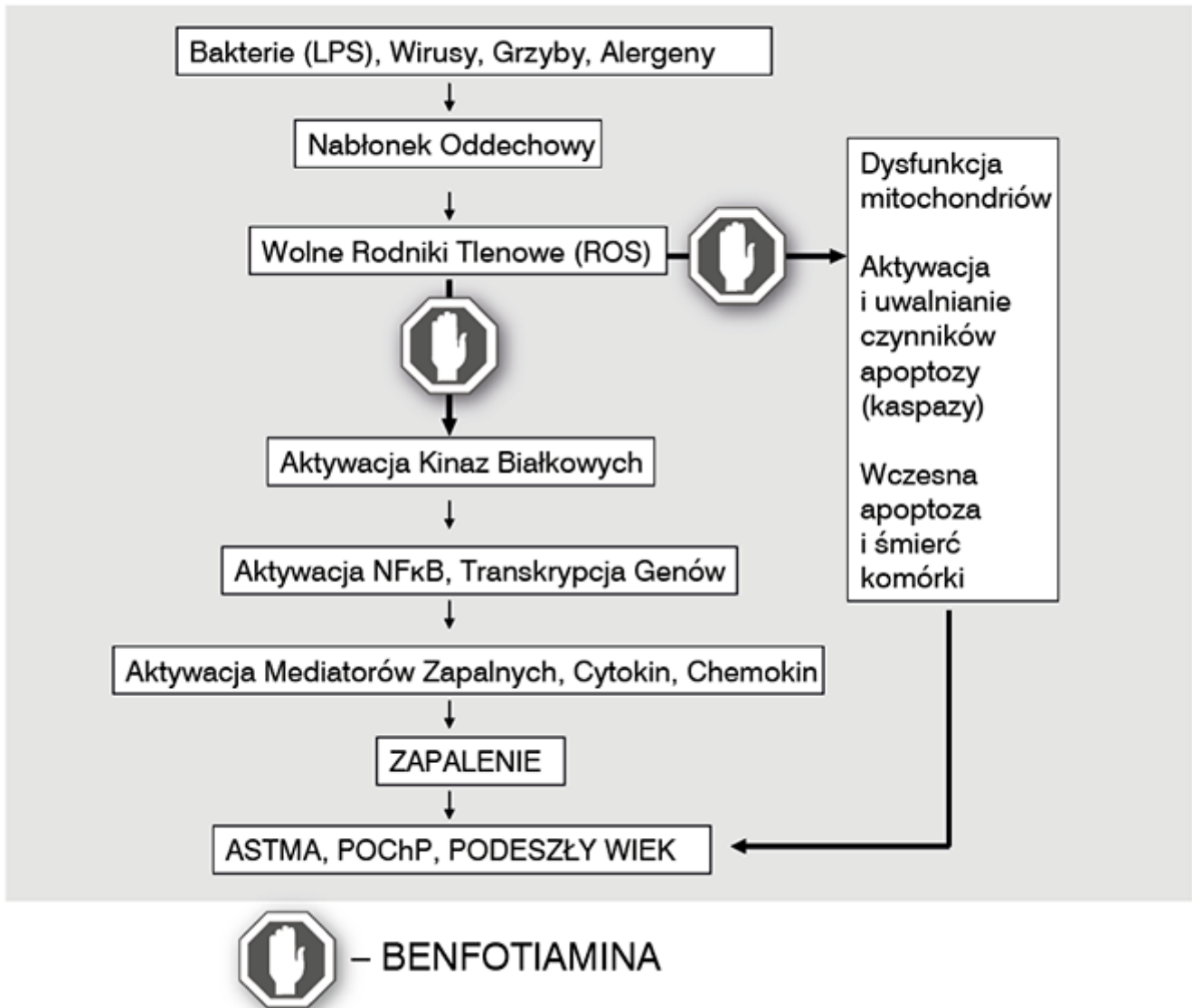
Efektem systemowego zaplenia i stresu tlenowego w podeszłym wieku jest tzw. kruchość starcza (ang. frailty), którą charakteryzuje osłabienie, niesprawność ruchowa oraz obniżenie tolerancji na działanie fizjologicznego i psychicznego stresu [8]. W zespole kruchości obserwuje się dysfunkcję wielosystemową, obniżenie rezerw fizjologicznych organizmu, prowadzących do utraty masy ciała, głównie mięśniowej ze zmniejszeniem napięcia i wytrzymałości mięśni szkieletowych. Kacheksja, obserwowana u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, wynika z redukcji przede wszystkim masy mięśni szkieletowych. Krążące mediatory, odpowiedzialne za wyniszczenie ogólnoustrojowe takie jak kachektyna (TNF $\alpha$ ) i interleukina - 1 (IL-1) nasilają apoptozę komórek mięśni szkieletowych [6]. Cytokiny te hamują dodatkowo, poprzez zmniejszenie stężenia czynnika wzrostu podobnego do insuliny (IGF-1) i hormonów anabolicznych: hormonu wzrostu (GH), glikokortykosteroidów, insuliny oraz testosteronu, procesy budowy komórek mięśni szkieletowych [10]. Badania nad biomarkerami stresu oksydacyjnego takimi jak dysmutaza nadtlenkowa – SOD (ang. superoxide dismutase), peroksydaza glutationu – GPX (ang. glutathione peroxidase) i reduktaza glutationu – GR (ang. glutathione reductase) oraz biomarkerami uszkodzenia mięśni to jest kinazy kreatynowej – CK (ang. creatine kinase) i dehydrogenazy mleczanowej – LDH (ang. lactate dehydrogenase) wykazały, że proces starzenia charakteryzuje się podatnością na uszkodzenie mięśni u osób starszych w czasie wysiłku, zależną od zachwiania równowagi pomiędzy produkcją wolnych rodników tlenowych, a obroną antyoksydacyjną [11]. W tej sytuacji benfotiamina, poprzez efekt stabilizujący stres tlenowy może mieć potencjalny efekt prewencyjny wobec dysfunkcji mięśni szkieletowych u osób starszych (Rys 1).

Benfotiamina wykazuje hamujący wpływ na kaskadę zapalną w podeszłym wieku poprzez regulację wewnątrzkomórkowych sygnałów ważnych dla procesu zapalnego takich jak kinazy białkowe (cPLA2 - cytoplasmic phospholipase A2, PKC- protein kinase C), które aktywują czynniki transkrypcyjne (NF- $\kappa$ B ) z następującą produkcją prozapalnych cytokin [3].

Lek ma działanie prewencyjne w tych przypadkach, związane z redukcją wytwarzania wolnych rodników tlenowych, zmniejszenia dysfunkcji mitochondriów i nasilenia markerów apoptozy takich jak kaspaza 3 [ 9].

1  
RYC.

## Kaskada zapalna etiopatogenezy astmy oskrzelowej podeszłego wieku i POChP. Punkt uchwytu działania benfotiaminy (3)



## Wielochorobowość w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku pojawia się równocześnie wiele schorzeń przewlekłych, wśród których dominują choroby układu krążenia, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaburzenia metaboliczne oraz zmiany nowotworowe. U pacjentów powyżej 65 r.ż. występują przynajmniej trzy przewlekłe schorzenia, a znacząca grupa tych pacjentów doświadcza pięciu i więcej przewlekłych chorób [1]. Współwystępowanie wielu schorzeń przewlekłych u najstarszych pacjentów wpływa negatywnie na ich stan kliniczny, powodując zaostrzenie objawów i zmniejszając efektywność terapii. Obserwuje się złożoną sytuację kliniczną, ponieważ przykładowo przewlekła niewydolność serca (PNS), albo przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) prawie nigdy nie występuje samodzielnie, lecz zwykle w połączeniu z kolejną - jedną, lub wieloma schorzeniami [12]. Wspomniane powyżej choroby przewlekłe, mimo iż dotyczące różnych układów organizmu, łączy szereg wspólnych czynników ryzyka, z których najważniejszymi wydają się palenie tytoniu oraz otyłość.

Badania kliniczne na grupie zdrowych ochotników, palących papierosy, wykazały, że benfotiamina posiada właściwości prewencyjne uszkodzenia naczyń wywołanych przez dym tytoniowy [13]. Podobnego efektu, związanego z właściwościami przeciwzapalnymi benfotiaminy można się spodziewać u osób otyłych, u których występuje zapalenie systemowe małego stopnia [1].

Obecnie dyskutuje się znaczenie wielu czynników środowiskowych w procesie małego stopnia systemowego zapalenia, takich jak zanieczyszczenia powietrza, związane ze spalaniem biomasy, dym tytoniowy, infekcje, czynniki genetyczne i zmiany stężeń hormonów płciowych [14]. Według tych koncepcji dym tytoniowy, inne drobne cząstki zanieczyszczające powietrze oraz patogeny związane z infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi oddziałują lokalnie na komórki nabłonka oddechowego, błony śluzowej dróg oddechowych oraz makrofagi pęcherzyków płucnych, indukując pojawienie się licznych krążących cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Cząstki te pobudzają szpik kostny do produkcji aktywnych komórek zapalnych takich, jak neutrofile, monocyty oraz płytki krwi, które z kolei stają się źródłem prozapalnych cytokin wspólnych dla patogenezы kilku chorób przewlekłych [2]. Poszczególne elementy odpowiedzi immunologicznej występują w obydwu segmentach odporności to znaczy wrodzonej oraz nabytej, a benfotiamina może regulować ich funkcję poprzez redukcję stresu oksydacyjnego spowodowanego endotoksynami bakteryjnymi, zawierającymi związki lipopolisacharydowe – LPS [3].

Cukrzyca typu 2, stanowiąca przeważającą większość przypadków cukrzycy u osób w podeszłym wieku, związana jest głównie z insulinoopornością. Zjawisko to zależy również od krążących prozapalnych cytokin wskazujących na systemowy charakter zapalenia, z których dwie tj. TNF- $\alpha$  oraz IL-6 odgrywają najbardziej istotną rolę, zwłaszcza w insulinooporności i glikemii poposiłkowej [15]. Mają one także niezaprzeczalne znaczenie w procesach zapalnych towarzyszących PNS, POChP, niewydolności nerek, nadciśnieniu i zespołowi metabolicznemu, stąd częsta koincydencja tych schorzeń typowych dla wieku podeszłego z cukrzycą. Długoletnia cukrzyca stanowi pośredni czynnik ryzyka śmierci u tych pacjentów, do której dochodzi w końcu w wyniku niewydolności oddechowej w przewlekłych chorobach płuc, mocznicy związanej z niewydolnością nerek, albo schyłkowej niewydolności serca [16]. Ochronna rola benfotiaminy przed występowaniem licznych powikłań cukrzycy, głównie o charakterze angiopatii i neuropatii oraz wpływ na patogenezę tych powikłań został dobrze udokumentowany w badaniach klinicznych i eksperymentalnych. Benfotiamina wykazuje hamujący wpływ na patologiczne szlaki przemiany glukozy, skutkujących pojawianiem się niezwykle aktywnych w procesie uszkodzenia naczyń produktów późnej glikacji [17].

## **Immunopatologia astmy oskrzelowej podeszłego wieku**

Astma oskrzelowa u osób starszych występuje pod dwiema postaciami klinicznymi, które odnoszą się do czasu wystąpienia pierwszych objawów. Choroba, której pierwsze objawy pojawiły się w okresie starości (po 65 r.ż.) określana jest jako astma podeszłego wieku o późnym początku – ang. late onset elderly asthma, natomiast wobec astmy wieku podeszłego o wczesnym początku, która rozpoczęła się przed okresem starości, najczęściej w dzieciństwie lub w średnim wieku, ma wieloletni przebieg, sięgający senioralnego okresu życia chorego używa się terminu astmy przetrwałej – ang. long lasting asthma [18]. Astma oskrzelowa należy do schorzeń wielogenowych i wieloczynnikowych, a efektem wzajemnej interakcji materiału genetycznego, tworzącego genom oraz czynników środowiskowych jest fenotyp choroby. W astmie oskrzelowej podeszłego wieku problemy fenotypu i endotypu choroby rysują się niezwykle wyraziście, ze względu na wielorakość czynników oddziałujących na genom chorego i możliwość udziału patomechanizmów epigenetycznych. Badania kliniczne i molekularne ostatnich lat wykazały, że astma podeszłego wieku różni się istotnie od astmy chorych w młodszych grupach wiekowych pod wieloma względami, a przede wszystkim – patogenezы z udziałem mechanizmów odporności wrodzonej w tym także epigenetycznych [19]. Z punktu widzenia czynników wywołujących, astma podeszłego wieku stanowi fenotyp, w którym, oprócz alergenów, istotne znaczenie mają czynniki występujące w miejscu pracy, w domu, infekcje i aspiryna oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [20]. Niektóre publikacje wskazują na protekcyjny efekt benfotiaminy w takich przypadkach. Interesujące badania laboratoryjne z użyciem hodowli makrofagów, poddanych działaniu LPS, wykazały, że benfotiamina hamuje fosfolipazę A2

aktywującą kwas arachidonowy, który jest źródłem wielu zapalnych eikozanoidów, wśród których pojawiają się leukotrieny, tromboksany oraz prostaglandyny [21]. Na przebieg kliniczny choroby duży wpływ wywiera dym tytoniowy, ponieważ indukuje typ zapalenia charakterystyczny dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz przyspiesza zmiany schyłkowe funkcji płuc. Fenotyp zapalny tych postaci astmy jest zwykle złożony, ponieważ jego markerami komórkowymi, poza eozynofilami są również neutrofile, będące obfitym źródłem wolnych rodników tlenowych, których generacji zapobiega benfotiamina [18].

Czynniki środowiskowe, zwłaszcza infekcyjne (bakterie, wirusy, grzyby) oddziałują na niektóre elementy segmentu odporności wrodzonej, wśród których receptory TLR (ang. – toll like receptors) oraz receptory PAR (ang. - protease activated receptors) i makrofagi wydają się mieć zasadnicze znaczenie w nasileniu zapalenia astmatycznego u osób starszych [19]. Aktywacja TLR w błonie komórkowej makrofagów powoduje zwiększoną produkcję prozapalnych cytokin takich jak IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF- $\alpha$  na szlaku stresu oksydacyjnego, co wskazuje na ochronny wpływ benfotiaminy w zapaleniu astmatycznym [22]. W rozwoju zapalenia astmatycznego dużą rolę wydają się odgrywać również mechanizmy epigenetyczne zależne od czynników środowiskowych i starzenia się, które zmieniają ekspresję genów bez zmiany sekwencji aminokwasów w ich obrębie. Najczęściej zjawiska powyższe zależą od metylacji motywów CpG DNA oraz modyfikacji chromatyny białek histonowych poprzez acetylotransferazy i deacetylazy [20]. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że mechanizmy epigenetyczne odpowiadają za różnice pomiędzy astmą podeszłego wieku i astmą osób młodych, odnoszące się do cięższego przebiegu, wzrostu nadreaktywności oskrzeli, spadku nadwrażliwości alergicznej oraz gorszej odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne w grupie osób starszych. Zjawiska epigenetyczne są odwracalne, dlatego dają szerokie pole do wprowadzania terapii innowacyjnych [5]. Z drugiej strony zaburzenia funkcji odporności adaptacyjnej, głównie limfocytów CD4 i CD8 również sprzyjają częstym infekcjom u osób starszych, aktywując proteazy neutrofilów i stres tlenowy, które zwiększają odpowiedź na uszkodzenie i przebudowę dróg oddechowych, odgrywającą dużą rolę w pojawianiu się nadreaktywności oskrzeli w tej grupie wiekowej [23].

## Systemowy charakter POChP

Systemowe efekty POChP, prowadzące do uszkodzenia organów poza układem oddechowym wyrażają się tym, że przewlekła obturacyjna choroba płuc zwiększa zapadalność na takie ciężkie choroby jak: choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, choroba nowotworowa i cukrzyca. Jest to najprawdopodobniej konsekwencją uogólnionego zapalenia komórkowo-cytokinowego [6].

Najwięcej danych, wskazujących na bezpośredni udział systemowego zapalenia w patogenezie współwystępujących chorób dotyczy powiązań patofizjologicznych między przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i chorobami układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza przewlekłą niewydolnością serca [10].

Toksyczne gazy lub pyły, które odgrywają zasadniczą rolę w etiologii POChP, poprzez generowanie z makrofagów płucnych i innych komórek strukturalnych dróg oddechowych krążących prozapalnych cytokin, głównie IL-6 TNF- $\alpha$ , IL-1, mogą generować przewlekły systemowy stan zapalny. Wymienione powyżej cytokiny, pojawiając się lokalnie w ostrej fazie reakcji zapalnej, mają także zdolność stymulowania w wątrobie syntezy markerów zapalenia systemowego, do których należy białko c-reaktywne (c- reactive protein, CRP), fibrynogen i inne białka pobudzające układ krzepnięcia [6]. Systemowa odpowiedź zapalna skutkuje ponadto aktywacją komórek śródbłonna łożyska naczyniowego, aktywacją krążących leukocytów oraz promuje mechanizmy adhezji, migracji i akumulacji leukocytów w obszarze blaszki miażdżycowej. Wiadomo także, że, istotny w patogenezie POChP stres oksydacyjny, uwalniający aktywne rodniki tlenowe, powoduje pojawianie się utlenowanych frakcji lipidowych, fagocytowanych przez aktywne komórki linii makrofagowo-monocytovej, które

przekształcają się w komórki piankowe [12]. Powstają w ten sposób warunki mikrośrodowiskowe sprzyjające rozwojowi miażdżycy naczyń tętniczych z wszystkimi jej powikłaniami w postaci ostrych zespołów wieńcowych przewlekłej choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, a także ostrych incydentów w innych obszarach naczyniowych takich jak naczynia tętnicze mózgu lub kończyn dolnych [2]. Opisywany problem zawiera również pytanie o związek pomiędzy lokalnym zapaleniem dróg oddechowych w POChP lub astmie, a systemowym zapaleniem, odpowiedzialnym za pojawienie się zmian wielonarządowych w tych schorzeniach. Wydaje się, że u osób podatnych genetycznie raz zaktywowane makrofagi, komórki nabłonka oddechowego i inne komórki dróg oddechowych w sposób ciągły wytwarzają zespół różnorodnych białek przekaźnikowych. Cząstki te odgrywają istotną rolę w zapaleniu systemowym poprzez mechanizmy rekrutacji neutrofilów (IL-8), monocytów (macrophage chemotactic protein -1, MCP-1) i limfocytów (interferon –inducible protein -10), które z kolei syntetyzują czynniki wzrostu, metaloproteinazy i enzymy degradujące elastynę odpowiedzialne za zmiany miejscowe w wielu chorobach przewlekłych.

Wydaje się, że w ten sposób następuje zamknięcie pętli łączącej współwystępowanie szeregu przewlekłych jednostek chorobowych z małego stopnia systemowym zapaleniem [6]. Wykazująca antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne właściwości benfotiamina może przerwać tę patologiczną pętlę, działającą na zasadzie błędnego koła [3,22].

## Podsumowanie

Liczne publikacje wskazują na potencjalne działanie immunomodulacyjne benfotiaminy w astmie oskrzelowej i POChP. POChP jest schorzeniem systemowym, które charakteryzuje wielochorobowość nasilająca się w podeszłym wieku, podobnie jak w astmie oskrzelowej. Przewaga procesów katabolicznych, zależnych od stresu oksydacyjnego i uszkodzenia DNA u osób starszych sprzyja patogenezie wielu chorób przewlekłych z włączeniem astmy oskrzelowej i POChP. Wobec powyższego, wspomagające działanie benfotiaminy wydaje się w pełni uzasadnione w terapii chorób obturacyjnych płuc, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, u których występuje zjawisko małego stopnia systemowego zapalenia. □

Pracę nadesłano 2014.06.02  
Zaakceptowano do druku 2014.06.04

Konflikt interesów nie występuje.  
Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)