

# Бенфотиамин в комплексной терапии сахарного диабета: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

**Сахарный диабет (СД) – одно из немногих заболеваний, при котором осложнения болезни выходят на первый план, причиняя основные страдания. Серьезные повреждения нервных окончаний (нейропатия), капилляров (ангиопатия), ретино- и нефропатия служат основной причиной инвалидизации и смерти у таких больных. Дистальная полинейропатия и автономная нейропатия являются причинами низкого качества жизни, нарушения трудоспособности и инвалидизации у большого количества больных СД, поэтому крайне важно вовремя диагностировать нейропатию и принять соответствующие меры лечения.**

В патогенезе диабетической нейропатии рассматривается комплекс различных связанных между собой механизмов, которые приводят к метаболическим или сосудистым изменениям и первоначально проявляются обратимыми функциональными повреждениями нервов, а впоследствии – серьезными морфологическими дефектами вплоть до необратимых изменений.

Наиболее перспективными направлениями в лечении диабетической полинейропатии следует считать применение средств, действие которых затрагивает и патогенетические механизмы, и клинические проявления осложнений СД. Поскольку подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В в высоких дозах, то препаратами выбора можно считать именно их. Но водорастворимые формы витамина В<sub>1</sub> в используемых дозах малоэффективны, так как обладают низкой биодоступностью. Таблетки Мильгамма® содержат уникальное липофильное вещество бенфотиамин (100 мг), обладающее тиаминоподобной активностью и практически 100% биодоступностью, и пиридоксин (100 мг).

Бенфотиамин принадлежит к группе аллитиаминов и является единственной субстанцией из этой группы с доказанной способностью снижать уровень конечных продуктов гликирования (КПГ). Абсорбция бенфотиамина происходит в 5 раз быстрее, чем из обычного витаминного комплекса. На клеточном уровне эффект бенфотиамина превышает в 5-25 раз действие обычного тиамин. Кроме того, токсичность бенфотиамина меньше, чем тиамин. При абсорбции бенфотиамина из ЖКТ отсутствует эффект насыщения; он достаточно быстро и полно проникает в эпителиальные клетки кишечника, где превращается в тиамин, частично фосфорилирующийся. При назначении бенфотиамина максимальная концентрация тиамин в крови в 6-7 раз выше, чем при приеме эквивалентной дозы водорастворимого тиамин, при этом время достижения максимума в 2 раза меньше. Содержание тиамин в эритроцитах в 3 раза выше на фоне приема бенфотиамина. Кроме того, наиболее важным результатом воздействия бенфотиамина является значительное увеличение активности транскетолазы.

**Поскольку нервные клетки получают энергию преимущественно в результате окисления углеводов, они особенно восприимчивы к нарушениям углеводного обмена. По этой причине бенфотиамин можно смело назвать «защитником нервов».**

Данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют об улучшении функции нервных клеток при воздействии бенфотиамина.

Однако в последние годы исследователи из разных стран независимо друг от друга показали, что спектр терапевтического воздействия этого препарата значительно шире. Выяснилось, что применение бенфотиамина в лечении ретинопатии дает превосходные результаты: происходит замедление ее развития или предотвращается ее появление.

После обнаружения положительного воздействия бенфотиамина на предотвращение гипергликемического стресса возник интерес к его использованию при лечении и других осложнений СД. Было показано, что препарат защищает сетчатку у крыс с диабетической ретинопатией путем снижения содержания КПГ. Продемонстрирована способность повышать содержание транскетолазы на 400% – при использовании бенфотиамина и только на 20% – при введении тиамин (Н.Р. Nampes et al., 2003). Также была обнаружена способность бенфотиамина предотвращать образование бесклеточных (мертвых) капилляров в сетчатке экспериментальных животных вне зависимости от уровня гликемии. При этом были выявлены не только нормализация КПГ в тканях сетчатки, вызванная бенфотиамином, но и восстановление других важных биохимических параметров, таких как протеинкиназа и ядерный фактор транскрипции.

Недавно закончилось исследование Р. Thonnalley, проведенное на животных с СД, свидетельствующее о возможной защитной роли бенфотиамина в развитии диабетической нефропатии. В течение 6 мес лечения бенфотиамином в стандартных или мегадозах получены положительные результаты.

Как известно, нефропатия у больных СД 1 и 2 типа приводит не только к почечной недостаточности с такими последствиями, как диализ или пересадка почки, но и к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода. Первыми признаками этого являются длительная гиперфильтрация и микроальбуминурия (МАУ). Адекватный контроль и нормализация глюкозы в крови может снижать этот риск, однако полностью устранить его не удастся. Вследствие повышения концентрации глюкозы в клетках почечного эндотелия и перитцах происходит активация вышеописанных неблагоприятных механизмов.

Для проверки того, способно ли переключение обмена веществ на пентозофосфатный путь привести к улучшению функции почек, было проведено исследование влияния тиамин и бенфотиамина на возникновение диабетической нефропатии. В экспериментальных исследованиях были получены следующие результаты: применение тиамин и бенфотиамина не оказывало влияния на уровень глюкозы в крови; частота развития МАУ, протеинурии уменьшалась на 70-80% независимо от дозы; бенфотиамин был способен предотвратить гиперфильтрацию, которая является ранним признаком нефропатии.

Таким образом, было показано, что бенфотиамин, содержащийся в составе препарата Мильгамма® таблетки, представляет собой эффективное средство, способное предотвращать развитие диабетической нефропатии на самых ранних стадиях и, возможно, препятствовать прогрессированию заболевания.

**Многочисленные работы по результатам отечественных и зарубежных исследований эффективности и безопасности**

**подтверждают эффективность применения Мильгаммы таблетки (по 3 таб./сут, что соответствует 300 мг бенфотиамина и 300 мг пиридоксина) для лечения диабетической полинейропатии.**

Практически для всех исследований отбирались пациенты с болевым вариантом нейропатии, и во всех случаях была показана высокая эффективность приема Мильгаммы внутрь по отношению к болевому синдрому. По данным различных авторов, уже через 3 нед приема Мильгаммы интенсивность спонтанных болей в ногах уменьшалась на 30-50%, причем большинство пациентов, принимавших до лечения анальгетические средства, к этому моменту отказывались от них. К концу 6-недельного курса терапии интенсивность болей снижалась в 2-3 раза и более, что зависело от их исходной интенсивности – чем она была выше, тем труднее достигался положительный эффект. Полного исчезновения болей удавалось добиться в 30-66% случаев.

Столь же единодушны авторы и в отношении динамики вибрационной чувствительности вне зависимости от того, оценивалась она с использованием камертона или путем определения порога с помощью биотензиометрии. Параллельно порогу вибрационной чувствительности снижались пороги тактильной и температурной чувствительности.

На фоне применения Мильгаммы таблетки подвергались редукции и другие неприятные ощущения, свойственные полинейропатии. Так, по данным А.М. Вейна и А.Б. Данилова (1997), частота онемения и чувства покалывания конечностей сократилась более чем в 7 раз (с 50% случаев до 7% для каждого симптома), а ощущение зябкости, отмечавшееся до лечения у 64% больных, после терапии наблюдалось у 29%. Регресс выраженности клинической симптоматики дисфункции периферических нервов наглядно демонстрирует динамика балльной оценки по шкале 755: за 6 нед терапии Мильгаммой она снизилась с 9,4±2,0 до 4,1±0,6 (О.В. Занозина и соавт., 1999).

Положительная динамика в клинической картине сочеталась с явной тенденцией к увеличению скорости проведения возбуждения по нервам, что объективно характеризует оптимизацию функции периферических нервов. Причем выраженность эффекта оказалась в прямой зависимости от степени исходного нарушения функции: увеличение скорости достигало 18% при значительном ее снижении до лечения. При комбинации же Мильгаммы с магнитотерапией улучшение нейронального проведения достигалось у 82% больных (В.А. Борисов и соавт., 1999).

Из всех клинических симптомов вегетативной полинейропатии наиболее демонстративная динамика у больных СД наблюдалась в отношении обмороков, частота которых после 6-недельного приема препарата Мильгамма® уменьшилась в 5 раз. Положительные сдвиги в функции вегетативной нервной системы под влиянием приема Мильгаммы подтверждаются



В.И. Паньків

динамикой кардиоваскулярных тестов: снижением частоты сердечных сокращений; увеличением вариационного разброса длительности интервалов RR, возрастанием индексов 30:15 и Вальсальвы; тенденцией к уменьшению падения систолического артериального давления при ортостатической пробе и увеличению возрастания диастолического артериального давления при изометрическом напряжении. При исследовании вызванных кожных симпатических потенциалов положительная динамика выражалась значимым уменьшением латентного периода.

**На фоне приема препарата Мильгамма® не только уменьшаются симптомы диабетической нейропатии, но и ускоряется заживление нейропатических трофических язв.**

Динамика проявлений нейропатии на фоне приема Мильгаммы обусловлена не только непосредственным участием нейротропных витаминов в углеводном и энергетическом обмене, но и их влиянием на компоненты оксидативного стресса. Так, О.В. Занозина и соавт. (1999) показали, что Мильгамма® таблетки уменьшает у больных с диабетической полинейропатией активность перекисного окисления липидов и увеличивает антиоксидантную активность.

Общая эффективность препарата Мильгамма® таблетки при диабетической полинейропатии весьма высока: по данным М.И. Балаболкина (1997), хороший результат наблюдался у 62% больных, удовлетворительный – у 36%; в 2% случаев эффект отсутствовал. Ряд авторов указывают при этом, что на фоне приема Мильгаммы отмечается тенденция к снижению уровня гликемии.

**Большой интерес представляет вопрос возможности применения бенфотиамина в детской практике.**

Как показали исследования Э.П. Касаткиной (1998), Мильгамма® в дозе 3 таб./сут в течение 6 нед является эффективным и безопасным средством лечения периферической полинейропатии у детей и подростков с СД 1 типа: отмечено улучшение общего состояния (исчезли усталость, парестезии, боли и судороги икроножных мышц); значительно снизились пороги вибрационной, температурной и болевой чувствительности; оживились сухожильные рефлексы.

Известно, что продукты неферментного гликирования (ПНГ) играют главную роль в развитии осложнений СД. Было показано, что ПНГ пищи значительно нарушают эндотелиальную функцию, что нейтрализуется приемом бенфотиамина –

активатора транскетолазы, который блокирует индуцированные гипергликемией патологические пути, включая синтез ПНГ. ПНГ могут взаимодействовать с адипоцитами через рецепторы ПНГ и вызывать клеточную дисфункцию посредством генерации активных радикалов кислорода. Этот путь, возможно, ответствен за индуцированное ПНГ снижение регуляции секреции лептина *in vitro*.

Недавно проведено исследование (A. Stirban et al., 2009) с целью изучения влияния пищи, подвергшейся высокой температурной обработке, с высоким содержанием ПНГ (ВПНГ) и пищи, приготовленной при низкой температуре, с низким содержанием ПНГ (НПНГ) на постпрандиальный уровень адипонектина, а также изучения протективных свойств бенфотиамина. Авторы пришли к заключению, что богатая ПНГ пища, потребляемая в реальной жизни, приготовленная при высокой температуре, у людей с плохо контролируемым СД 2 типа транзитивно снижает постпрандиальный уровень адипонектина, что можно предотвратить с помощью изменения метода приготовления пищи или предварительным приемом бенфотиамина. Уровень адипонектина значительно снижается лишь через 2 ч после приема ВПНГ, а не НПНГ. Поскольку оба приема пищи были идентичны по ингредиентам и различались только методом приготовления, авторы предполагают, что изменение постпрандиального уровня адипонектина зависит не только от ингредиентов блюд, но и от метода приготовления.

Оксидативный стресс (ОС) вызывает дисфункцию адипоцитов, в результате чего увеличивается концентрация ПНГ и снижается секреция адипонектина. После приема ВПНГ исследователями выявлено значительное увеличение ОС и содержания ПНГ, поэтому авторы предполагают, что именно эти патологические механизмы ответственны за снижение уровня адипонектина. Трехдневная терапия бенфотиамином снижала постпрандиальное содержание МГ наряду с восстановлением постпрандиального уровня адипонектина. Ранее было показано, что бенфотиамин предотвращает постпрандиальное увеличение ОС, ПНГ и эндотелиальной дисфункции (A. Stirban et al., 2006).

Содержание адипонектина тесно коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину. Его постпрандиальное снижение может индуцировать транзитивное нарушение чувствительности и таким образом усугубить постпрандиальную гипергликемию. Предварительное лечение бенфотиамином значительно снижает постпрандиальную гипергликемию, несмотря на схожие постпрандиальные уровни инсулина. Это свидетельствует об улучшении чувствительности к инсулину, что не менее важно, чем сохраненный уровень адипонектина.

Метаболическое влияние тиамин ранее было доказано в одной популяции (G. Valerio et al., 1998), но ставилось под вопрос в другой (A. Franzese et al., 1999). Можно считать, что при СД 2 типа бенфотиамин реализует метаболический эффект путем сокращения ОС и ПНГ, таким образом снижая адипоцитарный стресс и поддерживая уровень адипонектина.

Группа шотландских специалистов в течение 24 нед исследовала влияние бенфотиамина на нервные волокна и функцию сосудистого эндотелия у крыс с индуцированным СД. Бенфотиамин нормализовал нейрональные и сосудистые процессы, протекающие при участии NO, что может иметь терапевтическое значение при диабетической ангио- и нейропатии.

Большой интерес в этой связи вызывают результаты исследования, проведенного Нью-Йоркской рабочей группой

под руководством Vlassara, которая совместно с сотрудниками Немецкого научно-исследовательского института диабета в г. Дюссельдорфе и Диабетического центра в г. Бад-Эйнхаузене с помощью лазерной доплеровской флоуметрии установила, что через час после приема пищи, содержащей вредные конечные продукты ускоренного гликирования, микрососудистая функция у больных СД 2 типа ухудшается. Но при заблаговременном приеме бенфотиамина можно полностью избежать индуцированной этими продуктами сосудистой дисфункции, выразившейся в сужении просвета и ухудшении кровоснабжения. Это имеет большое значение для профилактики и терапии диабетических осложнений.

**Анализ клинических исследований эффективности бенфотиамина позволяет сделать вывод о целесообразности**

**его применения у больных СД для профилактики и лечения диабетической полинейропатии.**

Таким образом, терапевтическая эффективность бенфотиамина при диабетической полинейропатии имеет патогенетическое обоснование. Введение внутримышечно водорастворимого тиамин (100 мг) в комбинации с другими витаминами группы В (пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг) в виде препарата Мильгамма® инъекции используется на начальном этапе лечения диабетической полинейропатии (когда желательно быстрое достижение эффекта), оказывая патогенетическое (тиамин) и дополнительно неспецифическое положительное действие (пиридоксин, кобаламин) на функциональное состояние периферического нерва. Для длительного и профилактического лечения

целесообразно использовать препарат в форме таблеток. Терапия препаратом Мильгамма® проводится в течение 4-6 нед по 2-3 таблетки в сутки, обеспечивая возможность целенаправленного патогенетического воздействия при диабетической полинейропатии.

Таким образом, двухэтапный курс терапии препаратами Мильгамма® имеет патогенетическое обоснование: 10-дневный курс внутримышечных инъекций позволяет быстро достигнуть целевых концентраций тиамин в плазме крови и купировать болевые симптомы, а пероральный прием Мильгаммы увеличивает эффективность инъекционного курса и пролонгирует лечебный эффект. В дальнейшем рекомендуется проводить терапевтический прием препарата Мильгамма® таблетки 2 раза в год.

# МІЛЬГАМА®

## ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ТЕРАПІЇ НЕЙРОТРОПНИМИ ПРЕПАРАТАМИ!

**МІЛЬГАМА® АМПУЛИ - найпопулярніший препарат в Україні<sup>1,2</sup>**

**Мільгамма® Milgamma®**  
5 ампул по 2 мл Стерильно!

**МІЛЬГАМА® Milgamma®**  
60 ТАБЛЕТОК

**МІЛЬГАМА® Milgamma®**  
30 ТАБЛЕТОК

**БЕНФОТІАМІН**  
Інші сполуки тиаміну

**ТАБЛЕТКИ З БЕНФОТІАМІНОМ**

WÖRWAG PHARMA

**ПОКАЗАННЯ:**

**Ендокринологія**

- патогенетична терапія та профілактика ускладнень цукрового діабету

**Неврологія**

- неврит
- невралгія
- полінейропатія різного генезу
- міалгія
- корінцеві синдроми
- ретробульбарний неврит
- герпетичні ураження
- парез лицьового нерву
- системні неврологічні захворювання внаслідок дефіциту вітамінів групи В (деякі види астенії)

**Гастроентерологія**

- порушення абсорбції вітамінів при різних захворюваннях органів ШКТ

**Травматологія**

- патологія опорно-рухового апарату
- травматичні ураження

**Офтальмологія**

- зниження інервації очей
- швидка втомлюваність очей

<sup>1</sup> Мільгамма® ампули — лідер продажу за даними компанії «SMD» серед ін'єкційних форм вітамінів групи В у класі А11D «Вітамін В, і його комбінації за перші 8 міс 2009 р.

<sup>2</sup> Мільгамма® ампули — лідер продажу за даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МО-РІОН» серед ін'єкційних форм комбінованих препаратів вітамінів групи В (А11D В, А11Е) за обсягами роздрібно-го продажу у II-III кв, 2009 р.

Представництво компанії  
**«Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ»**, Німеччина  
04112, Київ, вул.Дегтярівська, 62,  
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua  
www.woerwagpharma.kiev.ua