

Клиническая фармакология тиамина и бенфотиамина: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия

О.А. Громова¹, Е.М. Гупало^{1,2}, А.А. Никонов¹

¹Российский сателитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО

²ГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

История витаминологии и неврологии неразрывно связаны. Авитаминозы и глубокие дефициты всех известных на сегодняшний день витаминов имеют отчётливую неврологическую составляющую. Благодаря огромной практике и наблюдательности выдающиеся неврологи прошлого С.С. Корсаков и К. Wernicke описали разные этапы одного и того же заболевания (гиповитаминоза В₁ у алкоголиков) и предложили для лечения церебральной формы бери-бери витамины группы В. По применению этой группы витаминов накоплен наибольший опыт именно в неврологии.

Витамин В₁ (синоним тиамин) относится к энзимовитаминам. Он синтезируется в природе растительными клетками в зелёных частях высших растений, особенно в проростках и молодых побегах. Животные и человек витамин В₁ не синтезируют [8]. Витамин В₁ в растительных продуктах находится в свободном состоянии, а в продуктах животного происхождения – в фосфорилированном. Иногда он может быть связан с белком (апоферменты). Больше всего витамина В₁ содержится в горохе, отрубях семян хлебных злаков, дрожжах, в гречке, геркулесе, пшене, а также в грецком орехе, фундуке, арахисе. Устойчивые количества витамина В₁ обнаруживаются в апельсинах, мандаринах, землянике, голубике, чёрной смородине, облепихе. Максимальные количества витамина содержатся в свинине, почках и сердце животных [25].

Тиамин является эссенциальным микронутриентом. Гиповитаминоз В₁ относится к типичным болезням цивилизации. Авитаминоз тиамина возникает, как минимум, спустя 3 недели полного диетического отсутствия витамина [10]. Но на сегодняшний день диетический путь – далеко не главный в развитии гиповитаминоза. За последние полвека обозначилась значительно более распространённая с позиции современности проблема – преимущественно углеводный тип питания населения, высокая распространённость глюкозотолерантности, закисление рН внутренней среды организма. Следствием этого является переход на другие ферментные пути, например, активация метаболических систем, обслуживаемых тиамин-зависимым ферментом транскетолазой [6].

Необходимо отметить, что наряду с экзогенными причинами авитаминоза встречаются и эндогенные. Эндогенный дефицит вторичен и развивается вследствие заболевания ЖКТ, печени, тиреотоксикоза, при отравлениях, болезнях зависимости (детском и подростковом алкоголизме, курении, токсикомании, наркомании). Помимо этого, состояние тиаминового дефицита может встречаться при длительном применении некоторых лекарственных препаратов, например, диуретиков [21].

Дефицит витамина В₁ проявляется тремя «Д» – дистрофией, дегенерацией, деменцией (у детей чаще снижением памяти). При значительном дефиците в организме витамина В₁ (при поступлении в организм меньше 0,4 мг тиамина ежедневно в течение длительного периода времени) развивается тяжёлое заболевание бери-бери [8]. В Европейских странах неврологическая форма бери-бери известна как синдром Вернике–Корсакова, проявляющийся в виде энцефалопатии, или как синдром Вейса (нарушения деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем, патология со стороны органов пищеварительного тракта). В настоящее время предполагается, что бери-бери – это комбинированный авитаминоз: арибофлавиноз, авитаминоз РР, С, недостаток в организме пиридоксина и, обязательно, тиамина [25].

Известны три формы бери-бери: сердечная, влажная (отёчная) с превалированием сердечно-сосудистой недостаточности (одышка, сердцебиение, тахикардия, кардиомегалия, плеврит, асцит); пернициозная – остро протекающая сердечная недостаточность, когда смерть может наступить уже спустя несколько часов после появления первых признаков болезни. Последняя форма болезни может быть у грудных детей, в случае, если рацион питания матери беден витамином В₁. Встречается ещё сухая или полиневритическая (паралитическая) форма с преобладанием симптомов поражения периферической нервной системы (параличи, атрофия мышц нижних конечностей, снижение чувствительности пальцев ног к холоду и теплу, болезненность икроножных мышц, изменение походки).

Поражение центральной нервной системы, в основе которого лежит дефицит тиамина носит название энцефалопатии Вернике–Корсакова [3, 20]. Наиболее часто это заболевание связано с алкоголизмом [31]. У 30–80 % лиц с алкоголизмом отмечается уменьшение концентрации тиамина в крови. Минимально необходимая суточная доза витамина В₁ составляет 2 мг. В генезе дефицита тиамина имеет значение неполноценное питание, нарушение кишечного всасывания и печёночная дисфункция, что у лиц, страдающих алкоголизмом, встречается часто [37]. В результате дефицита тиамина нарушается метаболизм нейтронов, страдает трансинаптическая передача возбуждения в центральной нервной системе, снижается синтез ДНК [3]. Среди основных причин, приводящих к дефициту этого витамина, помимо алкоголизма, следует упомянуть хронический гастрит и проводимый в течение длительного периода времени гемодиализ [19, 39]. Помимо энцефалопатии Вернике–Корсакова, дефицит тиамина может приводить к возникновению мозжечковой дегенерации, дегенерации мозолистого тела (болезнь Маркиафава–Биньями), полиневропатии, ретробульбарной невропатии и поражению других черепных нервов [19, 39].

Диагностика энцефалопатии Вернике–Корсакова, которая встречается при алкоголизме в 0,75–2,8 % случаев, носит клинический характер и целиком основывается на выявлении характерной триады синдромов – спутанности сознания, офтальмоплегии и атаксии [3, 4, 19, 27, 39].

БЕНФОЛИПЕН®

Особый комплекс нейротропных витаминов

- ✓ Бенфотиамин – 100 мг
- ✓ В₆ (пиридоксин) – 100 мг
- ✓ В₁₂ (цианокобаламин) – 2 мкг

Показания к применению:

- невралгия тройничного нерва
- неврит лицевого нерва
- болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника
- полинейропатия различной этиологии



ОАО «Фармстандарт – УфаВИТА»
450077 г. Уфа, ул. Худайбердина, 28.
Тел./факс (3472) 22 92 85

ОАО «Фармстандарт», Россия, 141700, Московская обл.
г. Долгопрудный, Лихачёвский проезд, д. 5Б
Тел./факс : (495) 970 00 30 / (495) 970 00 32

P № ЛС – 002530 от 29.12.2006

Помимо алкоголизма, энцефалопатия Вернике–Корсакова может возникать при неукротимой рвоте беременных, злокачественных новообразованиях, длительном парентеральном питании, после операций на желудке и кишечнике, при СПИДе, а также у пациентов, которым проводится гемодиализ. Среди крайне редких причин также можно упомянуть болезнь Крона [32].

Течение энцефалопатии Вернике–Корсакова носит прогредиентный характер; летальность достигает 10–20 % [19, 27, 38]. Одной из причин летального исхода может быть церебральное кровоизлияние [27]. Исходом энцефалопатии Вернике–Корсакова может быть деменция, однако при своевременной терапии высокими дозами витамина В₁ в ряде случаев можно добиться улучшения состояния больных. При адекватной терапии тиамин обычно довольно быстро восстанавливаются глазодвигательные функции (примерно у 60 % остается лёгкий горизонтальный нистагм), в течение нескольких дней или недель регрессируют апатия и сонливость. Нарушения ходьбы и памяти восстанавливаются существенно медленнее, часто в неполном объёме и далеко не у всех больных.

Выделяют водорастворимые и жирорастворимые производные витамина В₁. Водорастворимые формы тиамин представлены его солями – тиамин гидрохлорид, тиамин бромид и тиамин мононитрат [10].

На основе тиамин были созданы более удобные для использования жирорастворимые формы тиамин. Эта группа веществ названа аллиламинами, максимальным потенциалом активности среди них обладает бенфотиамин (S-бензоил-тиамин-О-монофосфат) [25]. Жирорастворимые формы тиамин (бенфотиамин) имеют более высокую, по сравнению с водорастворимыми формами, биодоступность, а также обладают устойчивостью к действию тиаминазы и хорошо растворяются в липидах.

Передозировка витамина В₁ возникает крайне редко. Порог токсичности тиамин 100 мг и выше при условии парентерального введения. В этой дозе он угнетает холинэстеразу (курареподобный эффект) и гистаминазу (аллергические реакции и анафилактический шок). Отмечается тремор (дрожание конечностей, головы), жар, беспокойство, потливость, спазм глотки, одышка, крапивница, гипотензия.

Витамин В₁ относится к лекарствам, при приёме которого возможно развитие анафилактического шока. Инъекционные формы витамина В₁ очень летучие, имеют специфический запах. Одна из причин формирования высокого уровня аллергии на витамин В₁ заключается в аэрогенном пути поступления витамин к детям, находящимся на лечении в стационаре (чаще в неврологическом отделении), в т. ч. и тем, которые инъекции тиамин не получают. Твёрдые лекарственные формы В₁ (таблетки, драже) нелетучие. Риск аэрогенной сенсибилизации при их включении в протокол лечения неврологического больного полностью исключается. В редких случаях наблюдались аллергические реакции гиперчувствительности, такие как крапивница или шок. Внутривенное введение тиамин у детей запрещено [31].

Витамин В₁ в растворах для парентерального введения проявляет фармацевтическое взаимодействие со многими витаминами и лекарствами. В его растворе нейтрализуются и полностью или частично разрушаются все вещества с щелочной рН, поэтому в одном шприце с витамином В₁ ничего не вводят.

Витамин В₁ в лечебных дозах (от 50 мг/сутки) противопоказан у детей и подростков с вегето-со-

судистой дистонией по гипертоническому типу, при ювенильной гипертензии, при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции почек. Абсолютным противопоказанием для применения витамин В₁ является фотодерматоз и системная красная волчанка. При этих заболеваниях имеет место выраженный гипervитаминоз витамин В₁, обусловленный усиленным разрушением пиридоксина под влияние УФО-излучения [7].

Всасывание В₁ в основном происходит в начальных отделах тонкой кишки, преимущественно – в двенадцатиперстной. Всасывание водорастворимых производных тиамин (тиамин хлорид и тиамин бромид) в концентрациях до 2 ммоль происходит с помощью механизмов активного транспорта (при помощи белка-переносчика). Процесс всасывания не является дозозависимым, а подчиняется кинетике насыщения. Это обусловлено полярными свойствами водорастворимого тиамин, который может проникать через биологические мембраны только в незначительных количествах. Так, ежедневный предел всасывания водорастворимого тиамин составляет 5–10 мг [34]. Резорбция водорастворимого тиамин составляет при дозе 1 мг примерно 50 %, при 5 мг 33 % и при 20 мг – лишь 25 %.

Совершенно другие результаты характерны для жирорастворимого производного – бенфотиамин. После приёма внутрь бенфотиамин в неизменённом виде достигает верхних отделов тонкой кишки, где происходит его дозопропорциональное всасывание [35]. При этом начинают превалировать липофильные свойства молекулы, и он может беспрепятственно пассивно диффундировать через клетки слизистой, попадая неизменным в кровь и достигая посредством пассивной диффузии клеток-мишеней (например, периферических нервов). В клетках-мишенях происходит его превращение в тиамин. Последний подвергается фосфорилированию при участии тиаминкиназы, в результате чего образуется биологически активный кофермент тиаминдифосфат (ТДФ), а также фосфорные эфиры тиаминмонофосфат (ТМФ) и тиаминтрифосфат (ТТФ) [5, 6].

Важной характеристикой для оценки терапевтической эффективности вещества при пероральном введении является биодоступность. Сравнение биодоступности водорастворимого тиамин гидрохлорида и бенфотиамин у здоровых добровольцев [16, 28, 45] показало, что бенфотиамин обладает 120-кратной внутриклеточной биодоступностью по сравнению с тиамин и выгодно отличается от всех остальных аллиламинов.

Общее содержание тиамин в организме человека составляет приблизительно 30 мг. Уровень содержания тиамин в цельной крови колеблется в интервале от 5 до 12 мкг/100 мл. Наибольшие количества тиамин отмечаются, в первую очередь, в головном мозге. Жирорастворимые формы лучше концентрируются внутри клеток, в том числе в богатых липидами нейронах. Известно, что мозговая ткань усиленно накапливает витамин В₁, что, вероятно, обуславливается первостепенностью этих витамин в осуществлении функциональных задач нейрoхимии мозга. Доказано, что низкая концентрация витамин В₁ при дефиците его поступления в организм человека начинает регистрироваться во всех жидкостях и тканях организма, кроме ткани мозга [4]. Это указывает на приоритетность обеспечения тиаминoм мозговой ткани. Большие количества тиамин также определяются в печени, сердце, почках и скелетной мускулатуре (50 %) [25].

Тиамин в организме человека содержится преимущественно в виде своих фосфорных эфиров (тиаминдифосфат, тиаминмонофосфат и тиаминтрифосфат).

В спинномозговой жидкости содержатся только свободный тиамин и ТМФ. Это свидетельствует о том, что наряду со свободным тиамином через клеточные мембраны может проникать и ТМФ [43].

Выведение тиамина из организма осуществляется приблизительно на 50 % в неизменённом виде или в виде сульфатного эфира; остальную часть составляют, наряду с пока ещё неидентифицированными метаболитами, главным образом, тиаминовая кислота, метилтиазолоуксусная кислота и пирамин. Элиминация осуществляется почками и кишечником со средней скоростью до 1 мг в сутки. [49].

Витамин В₁ – важнейший витамин в энергетическом обмене, важен для поддержания активности митохондрий. В целом, он нормализует деятельность центральной, периферической нервных систем, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Витамин В₁, являясь коферментом декарбоксилаз, участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α -кетоглутаровой), является ингибитором фермента холинэстеразы, расщепляющей медиатор ЦНС ацетилхолин, участвует в контроле транспорта Na⁺ через мембрану нейрона.

Доказано, что витамин В₁ в виде тиаминпирозифосфата является составной частью минимум четырёх ферментов, участвующих в промежуточном обмене веществ. Это две сложные ферментные системы: пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназный комплексы, катализирующие окислительное декарбоксилирование пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот (ферменты: пируватдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа) [6].

Центральным звеном действия витамина В₁ в регуляции обмена углеводов является действие на фермент транскетолазу (ТК; Д-седогептулозо-7-фосфат, Д-глицеральдегид-3-фосфат гликоальдегидтрансфераза, К.Ф. 2.2.1.1.) – ключевой тиаминзависимый фермент неокислительной ветви пентозофосфатного пути (ПФП).

При дефиците витамина В₁ возникает недостаточность ферментов транскетолазы, тиаминкиназы (использует фосфорные эфиры тиамина в тканях для превращения АТФ в АМФ), вследствие чего происходит накопление молочной и пировиноградной кислот в тканях и крови, что приводит к ацидозу. Кроме того, молочная и пировиноградная кислоты, действуя раздражающе на рецепторы окончаний, снижают болевой порог. Из-за недостаточности ферментов замедляется превращение углеводов в липиды, снижается синтез стероидов и ацетилхолина, страдает энергетический обмен. Торможение синтеза липидов является причиной дефицита жизненно необходимых простагландинов и лейкотриенов.

Нарушение образования ацетилхолина может привести к снижению потока и блокаде нервных импульсов по нервным путям к органам и как следствие этого: снижению секреции желудочного сока, замедлению перистальтики кишечника, аритмии сердца, одышке. В результате дефицита витамина В₁ усиливаются потери аминокислот с мочой, в повышенных количествах начинает выделяться креатинин.

Позиции витамина В₁ в неврологии

Все эти годы витамин В₁ не только открывался с новых сторон в эксперименте и в клинике. Активное внедрение новых технологий привело к синтезу новых форм витамина В₁, которые с успехом завоевывают свое место в клинической практике.

На сегодняшний день препараты витамина В₁ имеют очень широкий спектр применения в неврологии. Основными точками приложения фармакологического действия тиамина являются все те нев-

рологические заболевания, которые сопровождаются болью, нарушением трофики периферических нервов и потребностью к их усиленной регенерации. Препараты этой группы показаны при:

- полинейропатиях различной этиологии (диабетической, алкогольной);
- невритах и невралгиях;
- корешковом синдроме, вызванном дегенеративными изменениями позвоночника;
- ишиасе;
- люмбаго;
- плекситах;
- межреберной невралгии;
- невралгиях тройничного нерва;
- парезах лицевого нерва;
- астеновегетативном синдроме.

В связи с высокой распространённостью сахарного диабета среди населения особое значение приобретает борьба с поздними осложнениями этого заболевания – ретинопатии, нефропатии, полинейропатии. Наиболее частым из них является дистальная симметричная сенсорно-моторная невропатия – диабетическая полинейропатия (ДПН). Новейшие оценки исходят из того, что от 60 до 90 % больных диабетом страдают периферической и/или автономной невропатией [30]. Она 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, в первую очередь ахилловых, появлению слабости мышц стопы и голени с изменением архитектоники стопы, что является причиной развития язвы стопы и угрожает последующей ампутацией конечности.

Для тиамина в нервной системе характерна многоплановость действия. Как показывают ряд исследований, соединениям тиамина ТТФ и ТДФ принадлежат ряд функций, названных «нетрадиционными функциями». Этот тезис базируется на первых экспериментах, выполненных von Muralt (1947), который после стимуляции нервов наблюдал повышенное высвобождение тиамина. Такое высвобождение, по-видимому, является результатом гидролиза ТТФ и ТДФ. Исходя из этого, исследователи L. Eder и соавт. (1976) отвели тиамину функцию высвобождения ацетилхолина в холинэргических нервных окончаниях. Относительно роли ТТФ и ТДФ при возбуждении нервов постулируются две гипотезы: одна исходит из каталитической функции, обеспечивающей проницаемость мембраны для Na⁺, в то время как другая подчёркивает фиксацию отрицательных зарядов на внутренней поверхности мембраны.

Перспективы в лечении нейропатии связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы В, которые называют «нейротропными» витаминами из-за их специфического влияния на функцию нервной системы. Биологически активным веществом бенфотиамина является тиаминдифосфат (ТДФ), который ранее назывался также тиаминпирозифосфатом. ТДФ – это кофермент различных многоферментных комплексов, среди которых наибольшее значение для нервных клеток имеют ферменты, участвующие в углеводном обмене. Тиаминзависимые ключевые ферменты играют важную роль в окислительных процессах расщепления глюкозы. На основе представлений о значении тиамина в метаболизме глюкозы сделан вывод о том, что между распределением тиамина и расщеплением глюкозы существует

прямая взаимосвязь. Тиамин играет центральную роль в метаболизме глюкозы, и вследствие повышенного сахара в крови у больных диабетом развивается повышение потребности в тиамине [2].

Результаты недавних исследований подтверждают, что тиамин или его фосфаты, а также витамин В₆ могут предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков (AGE-продуктов). Как показали исследования Brownlee M. (2001) [17], образование AGE-продуктов представляет собой важный патогенетически активный механизм токсичности глюкозы при сахарном диабете и диабетической полинейропатии [41]. Этим объясняют ингибирование образования AGE-продуктов, как результат стимуляции тиамином – посредником окислительного расщепления глюкозы в пентозофосфатном и цитратном циклах [29].

S. Gadau (2006) показал, что точкой приложения бенфотиамина в замедлении развития диабетической ишемии может быть и другой путь: через протеинкиназу В витамин может активировать ангиогенез и ингибировать апоптоз клеток [24]. Бенфотиамин рассматривается как вещество способное напрямую бороться с эндотелиальной дисфункцией – он улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию при гипергликемии, что способствует улучшению трофики нервов [14].

Бенфотиамин препятствует активации патогенетических механизмов путём изменения направления метаболизма промежуточных продуктов распада глюкозы – фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. В результате активации транскетолазы – витамин В₁-зависимого фермента, эти продукты утилизируются в пентозофосфатном цикле. Активность транскетолазы у больных диабетом снижается. Бенфотиамин повышает активность транскетолазы до 400 % и таким образом устраняет «задержку утилизации» [17]. Метаболизм глюкозы может снова нормализоваться.

Кроме того, бенфотиамин способен сделать обратимыми нейрональный и сосудистый дефицит с помощью процессов, проходящих при участии NO, которые могли бы иметь терапевтическое значение при диабетической ангиопатии и диабетической невропатии [18].

Наряду с описанными выше эффектами, тиамину и пиридоксину может быть свойственно также антиноцицептивное действие. Такие исследования в большинстве случаев проводились в сочетании с цианокобаламином [12]. Возможными точками приложения действия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых

варьирует в результате влияния различных тканевых гормонов (например, брадикинина) и нейропептидов [9]. Сенситизация болевых рецепторов проявляется, например, воспалительной гипералгезией (повышенная болевая чувствительность). Здесь возможна взаимосвязь, так как недостаток и тиамина, и пиридоксина сопровождается симптомами воспаления кожи и слизистых оболочек.

Кроме того, в стволе головного мозга имеются несколько областей, которые через нисходящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон и таким образом вызывают притупление болевой чувствительности. Это раскрывает новые возможности в лечении многих неврологических заболеваний – полинейропатий различного происхождения, невритов, невралгий, остеохондроза позвоночника, то есть тех заболеваний, основным симптомом которых является боль [36].

По всей видимости, медиатором в данном случае выступает серотонин. В то время как пиридоксальфосфат участвует в синтезе серотонина в качестве кофермента, тиамин выполняет важную функцию при его депонировании и транспорте. Именно здесь, возможно, находится точка реализации аналгетического действия фармакологических доз тиамина и пиридоксина [11].

Высокие дозы нейротропных витаминов группы В оказывают положительное влияние на регенерацию нервов. Это доказано результатами одновременного применения тиамина, пиридоксина и кобаламина на экспериментальной модели аллергического неврита у кроликов. Неврологическая симптоматика при использовании этих препаратов проявлялась значительно позже и была значительно слабее, чем у контрольной группы [15]. Помимо этого, результаты указывали на то, что при этом стимулируется «восстановительный механизм». Свойство данной комбинации веществ основано на фармакологических эффектах, характерных для высоких доз этих витаминов, и не зависит от их дефицита. Возможно, В₁ посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки [42].

Первое экспериментальное исследование эффективности бенфотиамина при лечении невропатий было проведено на лабораторных животных группой исследователей под руководством M.Z. Koltai

Информация о препарате

СОСТАВ

Активные компоненты: бенфотиамин – 100 мг; пиридоксина гидрохлорид – 100 мг; цианокобаламин – 2 мкг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Поливитаминовое средство.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный поливитаминовый комплекс. Действие препарата определяется свойствами витаминов, входящих в его состав.

Бенфотиамин – жирорастворимая форма тиамина (витамин В₁). Участвует в проведении нервного импульса.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) участвует в обмене белков, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования центральной и периферической нервной системы. Обеспечивает синаптическую передачу, процессы торможения в центральной нервной системе, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нерва, участвует в синтезе катехоламинов.

Бенфолипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА») Таблетки

Цианокобаламин (витамин В₁₂) участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста кроветворения и развития эпителиальных клеток; необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза миелина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применяется в комплексной терапии следующих неврологических заболеваний:

- невралгия тройничного нерва;
- болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межрёберная невралгия, люмбоишиалгия, поясничный синдром, шейный синдром, шейно-плечевой синдром, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника);
- полинейропатия различной этиологии (диабетическая, алкогольная).

Разделы: Противопоказания, Применение в период беременности и лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие – см. в инструкции по применению.

(1997) [29]. Было показано, что развитие функциональных нарушений вегетативной иннервации сердца, характерное для ранних проявлений диабета, может быть предотвращено или замедлено путём превентивного применения бенфотиамина. Эффективность бенфотиамина подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях. Одним из них является исследование Н. Ledermann (1989), в котором у пациентов с достоверно выявленной диабетической полинейропатией применялся бенфотиамин в ежедневной дозе 320 мг в сочетании с витамином В₆ и витамином В₁₂ или плацебо [33]. В качестве изучаемых параметров использовались субъективные критерии (показатель невропатии по Katzenwadel) и объективные величины (измерение вибрационных ощущений с помощью калиброванного камертона). Субъективный дискомфорт при диабетической полинейропатии затрагивает качество жизни пациентов и причиняет серьёзные страдания. Применение данного препарата привело к существенному уменьшению болей и расстройства чувствительности, что подтверждено объективным улучшением вибрационных ощущений. Результаты этого исследования были подтверждены также в исследовании BEDIP (BENfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy). В данном исследовании клиническое улучшение проявлялось ослаблением болевой чувствительности.

Исследованиями Н. Stracke (1996–2001) доказана также способность бенфотиамина улучшать скорость проведения импульса по нерву, что подтверждено длительными наблюдениями за пациентами [46]. В последующих исследованиях [44] была показана чёткая зависимость степени терапевтического эффекта от назначаемой дозы. Так, при проведении терапии бенфотиамином в дозировке 300 мг в сутки получены существенно лучшие результаты, чем при назначении 150 мг.

Теоретические выводы и результаты проведённых клинических исследований о применении препаратов витамина В при нейропатиях различного происхождения были суммированы в обзоре Федерлина/Штарке [22, 23]. Согласно этим авторам, препараты, ранее применявшиеся при диабетической полинейропатии, обладали низкой терапевтической эффективностью, что, по всей вероятности, было обусловлено слишком низкими концентрациями в плазме и тканях водорастворимых пероральных препаратов тиамин. Жирорастворимый бенфотиамин способен создавать значительно более высокие концентрации. Экспериментальные исследования на животных также подтверждают преимущество жирорастворимых препаратов витамина В₁ по сравнению с водорастворимыми. В ряде клинических исследований с использованием бенфотиамин-содержащего комбинированного препарата, а также бенфотиамина в виде монотерапии был установлен терапевтический эффект при периферической невропатии в ежедневных дозах от 100 до 400 мг.

Клиническая эффективность бенфотиамина при лечении алкогольной полинейропатии продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [30, 40]. В рамках первого РКИ [30] 303 больных в течение трёх недель получали внутрь одну из следующих комбинаций: тиамин и пиридоксин, БТ и пиридоксин, цитидин и уридин. В другом исследовании [40], включавшем 325 пациентов, оценивали течение АПН на фоне применения комплексов витаминов В₁, В₂, В₆ и В₁₂ с добавлением фолиевой кислоты или без неё в сравнении с плацебо. У всех пациентов, получавших активные препараты, отмечалось уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности и рефлексов. В ходе указанных

РКИ не выявлено клинически значимых различий в эффективности исследованных комбинаций.

В многоцентровом двойном слепом РКИ ВАР I [48] проводилось сравнение эффективности бенфотиамина и комбинаций БТ с пиридоксином и цианокобаламином в амбулаторных условиях у 84 пациентов с тяжёлой АПН. В течение 8 недель у больных, получавших бенфотиамин, значительно улучшились вибрационная чувствительность, двигательные функции, уменьшились все симптомы полинейропатии, достоверно снизилась интенсивность боли и улучшилась координация. Побочных реакций на бенфотиамин не выявлено.

Терапевтическая эффективность 6-недельного курса бенфотиамином также рассматривалась в открытом проспективном исследовании под руководством Е.И. Анисимовой (2001) [1]. Изменения болевого синдрома и других сенсорных расстройств, вегетативных и двигательных нарушений на фоне приёма бенфотиамина были изучены у 14 мужчин, страдающих хроническим алкоголизмом II–III стадии (алкогольный анамнез в среднем около 20 лет) с клиническими проявлениями АПН. Оценка интенсивности боли и степени вегетативных нарушений производилась с помощью визуальной аналоговой шкалы, Мак-Гилловского болевого опросника, анкеты для выявления вегетативных нарушений, анкеты автономной нейропатии, измерения скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервам верхних и нижних конечностей, Н-рефлекса и F-волны, исследования длиннolatентных рефлексов и психологического тестирования. Обследование проводилось в начале и конце 6-недельной терапии бенфотиамином. Препарат назначался в суточной дозе 450 мг в течение 2 недель и далее по 300 мг/сут в течение 4 недель. На фоне лечения уменьшились болевой синдром, другие сенсорные, вегетативные и двигательные нарушения. Отмечалось достоверное повышение скорости проведения возбуждения по отдельным нервам.

Тиамин более 50 лет применяется для лечения синдрома Вернике–Корсакова, являясь жизненно-важным препаратом при данном состоянии [48]. В двойное слепое РКИ по оценке терапевтического эффекта тиамин при лечении алкоголизма без клинической триады острого синдрома Вернике–Корсакова были включены 107 больных алкоголизмом, получавших детоксикационную терапию [13]. Отмечено дозозависимое влияние тиамин на функцию памяти у больных алкоголизмом.

Метаболические неврологические расстройства зачастую связаны с дефицитом тиамин, поэтому применение высокоэффективного жирорастворимого бенфотиамина наиболее оправдано. Благодаря своим фармакокинетическим особенностям бенфотиамин признан лучшим производным тиамин для пероральной терапии и неоднократно доказал свою эффективность благодаря многогранному действию в лечение тяжёлых неврологических заболеваний, в частности – при диабетической и алкогольной полинейропатии.

Литература

1. Анисимова Е.И. Эффективность бенфотиамина в терапии алкогольной полиневропатии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001; 101: 12: 32–36.
2. Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р. и др. Эффективность коррекции статуса витаминного и минерального питания у больных сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2007; 7: 20–27.
3. Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме // Невролог. журн. 2004; 9: 2: 4–10.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; 160.
5. Климович В.В. Особенности метаболизма тиамин и активность ТДФ-зависимых ферментов у крыс с различной обеспеченностью витамином В₁ при гипокинезии 1990ЦНМБ; Шифр 02–11091.

6. Ленинджер А.Л. Основы биохимии. Том 1, 2, 3. М., Мир. 1985. Пер. с англ.
7. Лечение бенфотиамином. Мильгамма, Бенфогамма : Науч. Обзор. 2001; 264.
8. МР 2.3.1.1915-04 Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. М.: 2004; 23.
9. Садеков Р.А. Лечение диабетической полиневропатии препаратом мильгамма 100. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998; 98; 9: 30-32.
10. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник для провизоров и фармацевтов. М.: 2005; 239.
11. Чернышева Т.Е. Мильгамма драже в комплексной терапии диабетической полинейропатии. ТОП-медицина. 2001; 3: 14-16.
12. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Р.А., Балаболкин М.И., Трусов В.В., Курникова И.А. Диабетическая нейропатия. М.: Медпрактика-М, 2005; 108.
13. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings // *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1: 112-16.
14. Arora S., Lidor A., Abullarrage C.J., Weiswasser J.M., Nylen E. Thiamine (vitamin B₁) improves Thiamine (vitamin B₁) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia // *Ann Vasc Surg*. 2006; Sep; 20: 5: 653-8. Epub 2006 May 31.
15. Becker, K.W., Kienecker, E.-W., Dick P. // *Neurochirurgia*. 1990; 33: 113-121.
16. Beuker F., Bitsch R., Stemper Th., SchKfer C., Wolf M. // *Vita. Min. Spur*. 1996; 11: 137-141.
17. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001; 414: 813-20.
18. Cameron N.E., Nangle M.R., Gibson T.M., Cotter M.A. Benfotiamine Treatment Improves Vascular Endothelium and Nerve Function in Diabetic Rats: 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Orlando/Florida (2004).
19. Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. /In: *Handbook of Dementing Illnesses* / Ed. by J.C.Morris. New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994; 413-439.
20. Day E, Benthall P, Callaghan R, et al. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse // *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD004033.
21. Duell Th., Mittermüller J., Hiddemann W. Unklare Laktatazidose bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz unter diuretischer Langzeit-Therapie. Dtsch // *Med. Wschr*. 2000; 125: 1232-1234.
22. Federlin K., Stracke H. Benfotiamin in der Behandlung der diabetischen Neuropathie // *J. Pharmakol. U. Ther*. 1998; 2: 36-42.
23. Federlin, H. Wissenschaftlicher Kongress «Therapiesicherheit und Pharmakoökonomie der diabetischen Polyneuropathie», Hamburg. 1997.
24. Gadau S., Emanuelli C., Van Linthout S. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis // *Diabetologia*. 2006; Feb; 49: 2: 405-20. Epub 2006 Jan 17.
25. Geissler C., Powers H. Human Nutrition, Edinburgh. 2006; 763 P.
26. Giardino I., Edelstein D., Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity: a model for intracellular glycosylation in diabetes // *J Clin Invest*. 94: 110-117, 1994.
27. Harper C., Corbett D. Alcoholism and dementia. In: *The Neuropathology of Dementia*. Ed. by M.M.Esiri, J.H.Morris. Cambridge: Cambridge University Press, 1997; 294-306.
28. Heinrich H.C. Thiamin- und folsäuremangel bei chronischem alkoholismus, eisen- und cobalaminmangel bei vegetarischer Ernährung. Ernährung-Umschau. 1990; 37: 594-607.
29. Koltai M. Z., Posa I., Winkler G., Kocsis E., Pogatsa G. The preventive effect of Benfotiamine on the development of cardiac autonomic neuropathy in dogs (unpubt., 1997).
30. 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.
31. Kunze K. Metabolic encephalopathies // *J. Neurol*. 2002; 249: 1150-1159.
32. Larnaout A., El-Euch G., Kchir N. et al. Wernicke's encephalopathy in a patient with Crohn's disease: a pathological study // *J. Neurol*. 2001; 248: 57-60.
33. Ledermann H, Widey KD. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie // *Therapiewoche*. 1989; 39: 1445-9.
34. Leevy C. M. In: *Annals New York Academy of Sciences* 1982; 378: 316-326.
35. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine // *Int. J. of Clin. Pharmacol. And Therap*. 1996; 34: 2: 47-50.
36. Malecka S.A., Poprawski K. Prophylactic and therapeutic application of thiamine (vitamin B₁) - a new point of view // *Wiad Lek*. 2006; 59: 5-6: 383-7.
37. McIntosh C., Chick J. Alcohol and the nervous system. *J. Neurol // Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: Suppl.3: iii16-iii21.
38. Messing R.O., Greenberg D.A. Alcohol and the nervous system. In: *Neurology and General Medicine. The Neurological Aspects of Medical Disorders*. Second edition / Ed. by M.J.Aminoff. Chapter 30. New York etc.: Churchill Livingstone. 1995; 615-629.
39. Perkin G.D., Murray-Lyon I. Neurology and the gastrointestinal system // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 65: 291-300.
40. Peters T.J., Kotowicz J., Nyka W. et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial // *Alcohol and Alcoholism*. 2006; epub ahead of print.
41. Pomoer F., Molinar M.A., La Selva M. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose // *Acta Diabetol*. 2001; 38: 135-8.
42. Reiners K.H. Statement anlässlich des Fachkongresses «Benfotiamin in der Behandlung von systemischen Nervenerkrankungen», Leipzig. 2003.
43. Rindi G., Comincioli V., Reggiani C; Patrini C. // *Brain Res*. 1984; 293: 329.
44. Schmidt J. Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Neuropathie - Breite Anwendungsbeobachtung unterstreicht Praxisbenefit. *Der Kassenarzt*, Heft 2002; 14/15: 40-43.
45. Schreeb 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.
46. Stracke H., Hammes H.P., Werkmann K. et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109: 330-6.
47. Thomson A.D., Cook C.C.H., Touquet R. et al. The Royal College of Physicians report on alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department // *Alcohol and Alcoholism*. 2002; 37: 6: 513-21.
48. Woelk H., Lehl S., Bitsch R. et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study) // *Alcohol and Alcoholism*. 1998; 33: 6: 631-38.
49. Wolf M. Dissertation, Gießen. 1995.