

Ефекат бенфотиамина у лечењу дијабетичне полинеуропатије

Ана Николић, Александра Качар, Драгана Лаврнић, Ивана Баста, Слободан Апостолски

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дијабетична полинеуропатија (ДПН) је једна од најчешћих компликација шећерне болести (*diabetes mellitus*) која може довести до значајне функционалне онеспособљености и смањења квалитета живота оболелих особа. Настаје услед поремећаја различитих биохемијских механизма који захтевају заступљеност тиамин, због чега се овај витамин и примењује у лечењу ДПН. Због мале биорасположивости хидросолубилних облика овога витамина, све више се користе његови липосолубилни облици (бенфотиамин).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди ефикасност примене комбинације бенфотиамина и витамина Б₆ у лечењу ДПН.

Методe рада У студију су укључена 22 болесника са ДПН која су лечена комбинацијом бенфотиамина и витамина Б₆ током 45 дана. Утицај примењене терапије је процењен анализом различитих клиничких, лабораторијских и електрофизиолошких параметара пре и после лечења.

Резултати Након лечења забележено је високо статистички значајно смањење интензитета бола код испитаника ($p < 0,01$), са смањењем скорa бола на визуелно-аналогној скали код 86,4% њих. Утврђено је и значајно смањење субјективних тегоба са смањењем модификованог скорa укупних симптома код чак 95,5% болесника ($p < 0,01$). Алодинија је на почетку истраживања установљена код 77,3% испитаника, а после лечења бенфотиамином код 22,7%, док је хиперпатија пре лечења дијагностикована код 90,9%, а после лечења код 31,8% болесника ($p < 0,01$). Неурофизиолошки показатељи оштећења периферних нерава су се такође значајно побољшали, тако да се амплитуда збирног акционог потенцијала мишића повећала код 68,2% испитаника ($p < 0,01$), а моторне брзине провођења за *n. peroneus* код 45,5% њих ($p < 0,01$). Побољшање амплитуде акционог потенцијала сензитивног нерва ($p < 0,01$) и сензитивне брзине провођења за *n. suralis* забележено је код 45,5% болесника ($p = 0,05$). Након лечења утврђена је високо статистички значајно смањење вредности гликозилираног хемоглобина ($p < 0,01$), с побољшањем овог лабораторијског параметра код 63,6% испитаника. По завршетку лечења 86,4% болесника је оценило своје укупно здравствено стање као побољшано.

Закључак Резултати истраживања су показали да је лечење бенфотиамином довело до значајног субјективног и објективног побољшања симптома и знакова болести, чиме је учвршћено становиште да је овај препарат добра полазна тачка у лечењу ДПН.

Кључне речи: бенфотиамин; полинеуропатија; дијабетес мелитус; лечење

УВОД

Дијабетична полинеуропатија (ДПН) је једна од најчешћих компликација шећерне болести (дијабетес мелитус – ДМ) која се јавља код око половине особа с овим обољењем. Најчешће се јавља као дистална, симетрична сензоримоторна полинеуропатија, а одликује се осећајем трњења, жарења, паљења, боцкања и мравињања у дисталним деловима екстремитета. Дизестезије и бол значајно смањују квалитет живота ових болесника [1], а хипестезија и афекција аутономних нервних влакана могу утицати на појаву улцерација и гангрене стопала. Стога је неопходно рано и одговарајуће лечење ДПН.

Патогенеза ДПН није до краја расветљена, али у механизме настанка укључује стварање крајњих производа позне гликозилације (AGE-комплекси), активацију полиолског и хексозаминског пута у метаболизму гликозе и активацију протеин-киназе С с последичним прекомерним стварањем слободних радикала. Гликозилацијом базалних мембрана капилара, која доводи до микроангиопатских промена на *vasa nervorum*, и гликозилацијом мијелинског омотача периферних нерава настају оштећења ових структура и појава ДПН [2].

Значај витамина Б₁ (тиамина) добро је познат. Због улоге коју има у метаболизму гликозе у нер-

вном систему (као коензим тиамин-дифосфат и вероватно тиамин-трифосфат), његов недостатак може такође играти улогу у патогенези ове компликације ДМ, због чега се често примењује у лечењу ДПН. Доказано је да се највећа количина тиамин у нервном систему налази у ћелијским мембранама, где има значајну улогу у регенерацији оштећених ћелија [3]. Тиамин, по свој прилици, помаже и аксоплазматски пренос, обезбеђујући енергију у виду АТФ [4]. Доказано је и да се високим дозама тиамин-дифосфата, који је активни коензимски облик тиамин, може спречити процес стварања AGE-комплекса, блокирати хексозамински пут и инхибирати активација протеин-киназе С, а самим тим спречити иререверзибилна оштећења периферних нерава [5]. Осим тога, студије *in vitro* су показале да бенфотиамин смањује апоптозу ћелија ендотела изазвану гликозом [6] и смањује акумулацију полиола инхибицијом активности алдолаза-редуктазе [7].

Основни услов за ефикасност тиамин у лечењу ДПН је висока биорасположивост активне супстанце. Међутим, интестинална апсорпција хидросолубилних облика тиамин зависи од активног преноса, тако да је чак и код здравих особа степен апсорпције терапијске дозе (50-100 mg) релативно мали (свега 4-6%) [8]. С друге стране, бенфотиамин, који је липосолубилни облик ти-

мина, после оралне примене се ресорбује дифузијом и, због своје изузетне биорасположивости, постиже знатно веће концентрације тиамин-дифосфата у плазми и унутар ћелије него конвенционални препарати тиамин-а [8, 9, 10]. Орално примењен бенфотиамин даје исти ниво тиамин-а у серуму као интравенска примена хидросолубилног витамина B_1 у истој дози. Осим тога, бенфотиамин је био мање токсичан од хидросолубилног витамина B_1 код експерименталних животиња [11].

Поред тиамин-а, за нормалну функцију нервног система неопходни су и остали витамини Б-групе: B_6 (пиридоксин), који је као коензим неопходан за рад различитих ензима и синтезу биогених амина, и B_{12} (цианкобаламин), који је неопходан у синтези холина, метионина, нуклеинских киселина и мијелина. Витамини Б-групе директно учествују у метаболизму нервних ћелија и мијелина и апсолутно су неопходни за нормално функционисање нервног система.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се утврди ефикасност примене комбинације бенфотиамин-а и витамина B_6 у лечењу основних симптома (парестезије, болови, грчеви, слабост) и клиничких (хиперпатија, алодинија, парезе, арефлексија) и електрофизиолошких знакова ДПН, као и ефикасност у контроли метаболичког стања болесника с овим обољењем.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 22 болесника код која је дијагноза ДПН постављена на основу одговарајуће анамнезе, клиничке слике и електрофизиолошког испитивања. Код свих болесника су допунским испитивањима искључени остали могући узроци оштећења периферног нервног система. Сви болесници су пре почетка лечења подвргнути неуролошком и електро-неурографском прегледу, а обављене су и одговарајуће лабораторијске анализе. Пре и током извођења студије није мењана медикаментна терапија код испитаника.

Интензитет субјективних тегоба је процењиван коришћењем модификованог скор-а укупних симптома (енгл. *Total Symptom Score – TSS*) [12], који је добијен сабирањем оцена за сваки посматрани параметар: парестезије доњих екстремитета (0 – нема их, 1 – повремене, 2 – честе, 3 – сталне), бол у доњим екстремитетима (0 – нема га, 1 – повремен, 2 – чест), грчеви у мишићима доњих екстремитета (0 – нема их, 1 – повремени, 2 – чести) и слабост мишића дисталних делова доњих екстремитета (0 – нема је, 1 – повремена). Вредности модификованог *TSS* су биле у распону од 0 до 8, при чему је вредност 0 означавала да није било ниједног од наведених симптома, док је вредност 8 значила да су сви наведени симптоми били заступљени у најјачем степену.

Код свих болесника је посебно квантификован бол на визуелно-аналогној скали (ВАС) давањем оцене од

1 до 10, при чему је оцена 1 означавала најслабији, а оцена 10 најјачи бол.

Симптоми и знаци неуропатије су оцењивани полуквантитативно, при чему су анализирани: заступљеност перонеалне парезе (постоји, не постоји), стање површног сензибилитета за додир (нормалан, хипестезија, анестезија), заступљеност алодиније и хиперпатије (постоје, не постоје), стање вибрационог сензибилитета (нормалан, скраћен, угашен) и Ахилов рефлекс (нормалан, снижен, угашен).

Електронеурографски преглед је обављен на апарату *Viasys Synergy* по утврђеном протоколу стимулације нерава и бележења акционих потенцијала на стандардним местима, уз одржавање температуре испитиваног екстремитета изнад 30°C . Регистроване су амплитуда акционог потенцијала сензитивног нерва (енгл. *sensory nerve action potential – SNAP*) и сензитивна брзина провођења (СБП) за *n. suralis*, амплитуда збирног акционог потенцијала мишића (енгл. *compound muscle action potential – CMAP*) и моторна брзина провођења (МБП) за *n. peroneus* и латенца *F* таласа за *n. peroneus* методом најкраће латенце из 20 покушаја.

Лабораторијски преглед је обухватао одређивање нивоа гликозе и гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) у серуму узетом ујутру наше срца.

Након почетног клиничког, електрофизиолошког и лабораторијског испитивања болесника преписане су таблете које садрже 100 *mg* бенфотиамин-а и 100 *mg* пиридоксин-хидрохлорида у дози од 300 *mg* дневно током 45 дана. По истеку овога периода поновљено је целокупно испитивање, а затим су упоређени резултати посматраних параметара добијени пре и после лечења.

Подаци су приказани дескриптивно, табеларно и графички, а статистичка анализа података је урађена помоћу теста еквивалентних парова, којим је процењивана статистичка значајност промене нумеричких обележја посматрања после лечења у односу на вредности пре лечења испитаника. χ^2 -тест (тест слагања) је коришћен за процену значајности разлике учесталости градација обележја посматрања (исхода лечења). Мекнамаров (*McNamara*) тест уз Јејтсову (*Yates*) корекцију је коришћен за процену значајности разлике учесталости алодиније и хиперпатије пре и после лечења. Ниво статистичке значајности је одређен са $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

У истраживање је укључено 15 мушкараца (68%) и седам жена (32%). Демографски подаци испитаника приказани су у табели 1.

Интензитет субјективних тегоба је процењен модификованим *TSS*. После лечења бенфотиамин-ом дошло је до побољшања модификованог *TSS* код 21 испитаника (95,5%), док је непромењено стање забележено код једног болесника (4,5%); погоршања није било (Графикон 1).

Заступљеност и јачина бола су оцењени ВАС скором. Смањење вредности на ВАС забележено је код 19 испитаника (86,4%), непромењена вредност је утврђе-

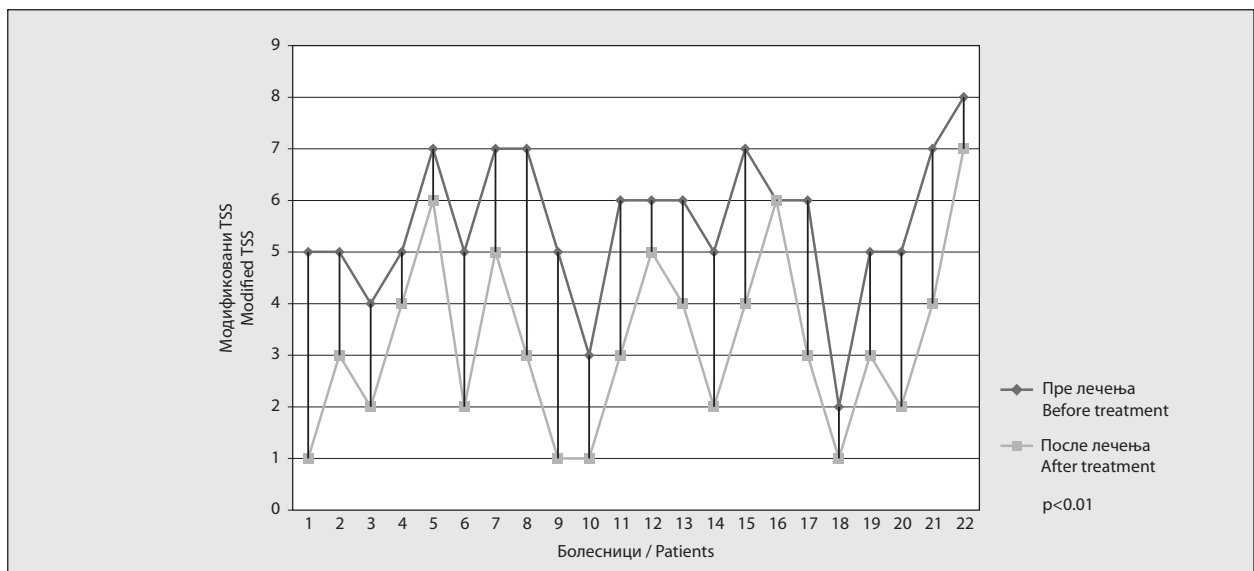
Табела 1. Демографске и клиничке одлике испитаника
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Параметар Parameter	Вредност Value
Број болесника (мушкарци/жене) Number of patients (males/females)	22 (15/7)
Старост (године) Age (years)	58.1 (32-79)*
Тип ДМ (I/II) DM type (I/II)	12/10
Трајање ДМ (године) Duration of DM (years)	11.1 (2-28)*
Трајање ДПН (године) Duration of DPN (years)	3.2 (0.3-10)*

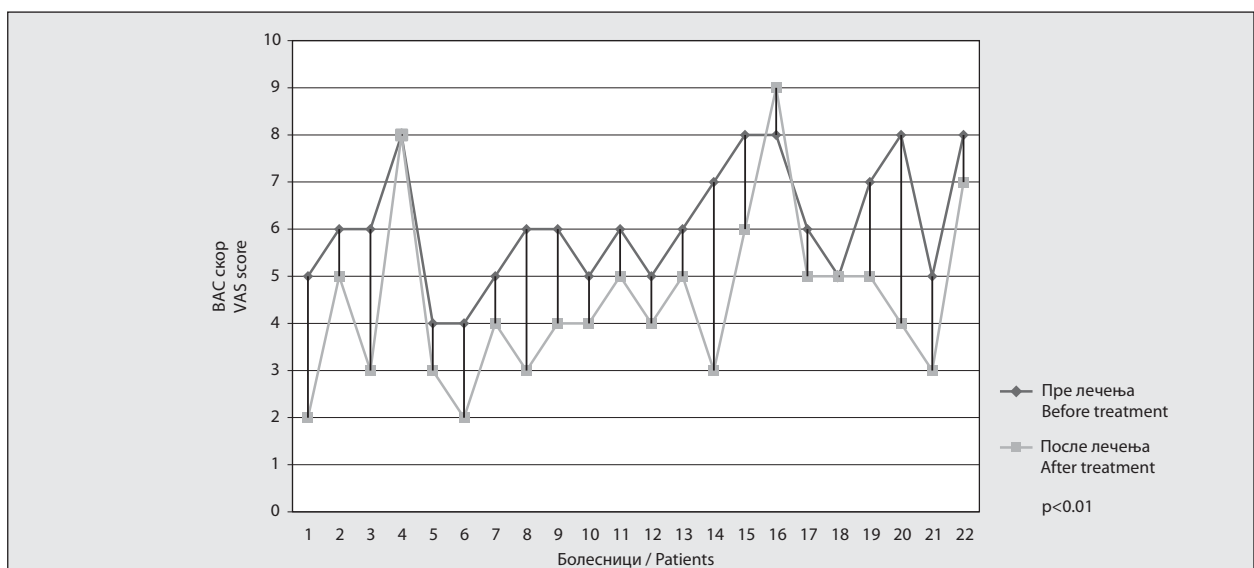
* средња вредност (најмања и највећа вредност);
 ДМ – дијабетес мелитус; ДПН – дијабетична полинеуропатија
 * mean value (minimal and maximal value);
 DM – diabetes mellitus; DPN – diabetic polyneuropathy

на код два испитаника (9,1%), а погоршање стања код свега једног болесника (4,5%) (Графикон 2). Ово смањење интензитета субјективних тегоба и бола код испитаника било је високо статистички значајно ($p < 0,01$).

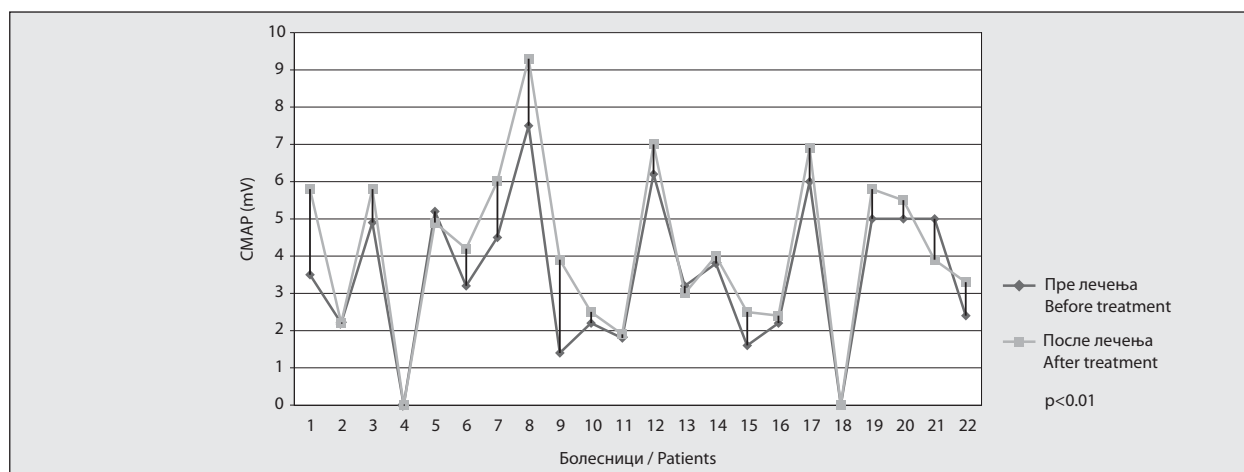
На почетку истраживања неуролошким прегледом је установљена перонеална пареза код осам испитаника (36,4%), а после лечења код пет болесника (22,7%). Ахилов рефлекс је на почетку истраживања код већине болесника био угашен (81,8%), док се после лечења број ових болесника смањио на 59,1%. Пре лечења површни сензибилитет за додир био је измењен код 17 болесника (77,3%) с хипестезијом и два болесника (9,1%) с анестезијом, што се није значајно променило ни после примењене терапије. Алодинију је на почетку истраживања пријавило 17 болесника (77,3%), а после лечења бенфотиамином само пет испитаника



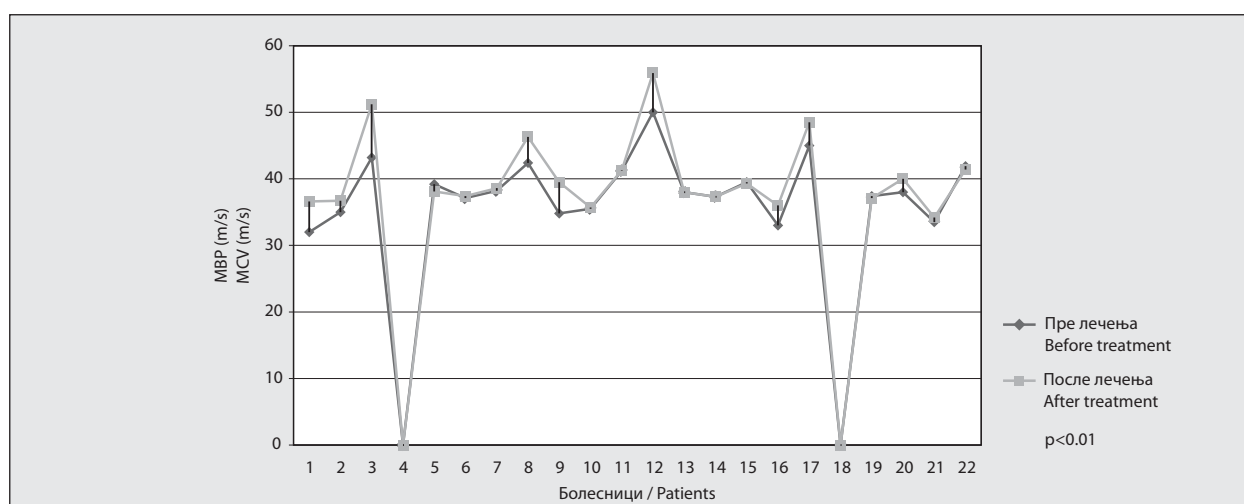
Графикон 1. Вредности модификованог скупа симптома (TSS) пре и после лечења бенфотиамином
Graph 1. Values of modified total symptom score (TSS) before and after treatment with benfothiamine



Графикон 2. Вредности интензитета бола на визуелно-аналогној скали (ВАС скор) пре и после лечења бенфотиамином
Graph 2. Values of pain intensity on visual analogue scale (VAS score) before and after treatment with benfothiamine



Графикон 3. Вредности амплитуде збирног акционог потенцијала мишића (СМАР) за *n. peroneus* пре и после лечења бенфотиамином
Graph 3. Values of compound muscle action potential (CMAP) amplitude for peroneal nerve before and after treatment with benfothiamine



Графикон 4. Вредности моторне брзине провођења (МБП) за *n. peroneus* пре и после лечења бенфотиамином
Graph 4. Values of motor conduction velocity (MCV) of the peroneal nerve before and after treatment with benfothiamine

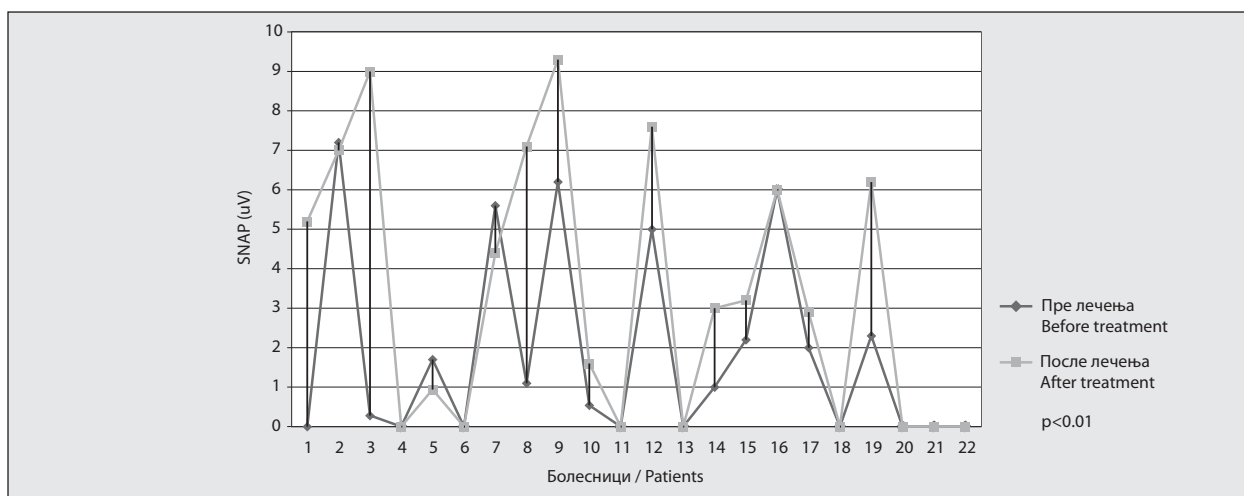
(22,7%), док је хиперпатија на почетку дијагностикована код 20 испитаника (90,9%), а након лечења код седам болесника (31,8%), што је било високо статистички значајно ($p < 0,01$). Стање вибрационог сензибилитета није се значајно променило после лечења бенфотиамином и код највећег броја оболелих он је био угашен (59,1%) или скраћен (27,3%).

Неурофизиолошка процена болесника је обухватила анализу амплитуде SNAP и СБП за *n. suralis*, амплитуде СМАР и МБП за *n. peroneus* и латенце F таласа за *n. peroneus*. Амплитуда СМАР за *n. peroneus* је пре лечења била у распону од 0 до 7,5 mV, са средњом вредношћу од $3,6 \pm 1,9$ mV, док се после лечења повећала код 15 болесника (68,2%), са средњом вредношћу од $4,3 \pm 2,1$ mV, што је било високо статистички значајно ($p < 0,01$) (Графикон 3). Вредности МБП за *n. peroneus* су пре лечења биле просечно $38,6 \pm 4,4$ m/s, док је после примене бенфотиамина дошло до побољшања ове вредности код 10 испитаника (45,5%), с просечним вредностима од $40,5 \pm 5,7$ m/s ($p < 0,01$) (Графикон 4). Латенца F таласа за *n. peroneus* је била продужена код већине испитаника и износила је у просеку $54,9 \pm 20,1$ ms пре лечења, са незнатним побољшањем након 45 дана при-

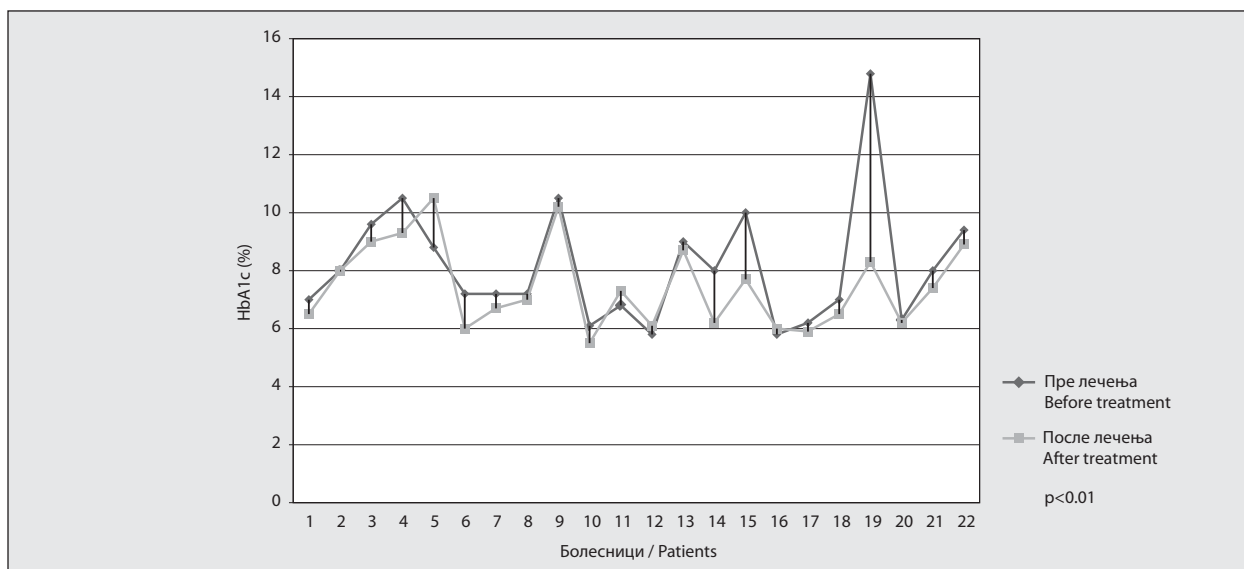
мене бенфотиамина код 10 болесника (45,5%), али без статистичке значајности ($p > 0,05$).

SNAP за *n. suralis* се није добио код девет болесника (40,9%) на почетку истраживања, а просечна амплитуда овог одговора код болесника код којих је забележена била је $3,2 \pm 2,5$ μ V. После лечења до побољшања је дошло код 10 болесника (45,5%) с просечним порастом амплитуде на $5,2 \pm 2,7$ μ V, што је било високо статистички значајно ($p < 0,01$) (Графикон 5). Пораст амплитуде SNAP био је праћен повећањем СБП за *n. suralis* код 10 испитаника (45,5%), с повећањем просечних вредности са $40,3 \pm 3,5$ m/s на $41,1 \pm 5,0$ m/s, што је било на граници статистичке значајности ($p = 0,05$).

Вредности гликемије испитаника су пре лечења бенфотиамином биле 4-22 mmol/l, са средњом вредношћу од $9,7 \pm 4,9$ mmol/l. Иако се после периода лечења гликемија код 54,5% болесника побољшала, то није било статистички значајно ($p > 0,05$). С друге стране, дошло је до високо статистички значајног пада нивоа HbA1c после лечења ($p < 0,01$), с просечном вредношћу која се са $8,1 \pm 2,1\%$ смањила на $7,4 \pm 1,5\%$, и побољшањем овог лабораторијског параметра код 63,6% болесника (Графикон 6).



Графикон 5. Вредности амплитуде акционог потенцијала сензитивног нерва (SNAP) за *n. suralis* пре и после лечења бенфотиамином
Graph 5. Values of sensory nerve action potential (SNAP) amplitude for the sural nerve before and after treatment with benfotiamine



Графикон 6. Вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c) пре и после лечења бенфотиамином
Graph 6. Values of glycosylated haemoglobin (HbA1c) before and after treatment with benfotiamine

По завршеном лечењу сви болесници су оценили укупну промену свога стања. Скоро половина болесника (45,5%) је стање оценила као благо побољшано, шест болесника (27,3%) као умерено побољшано, а три (13,6%) као веома побољшано, што чини укупно 19 болесника (86,4%) с побољшањем, док су непромењено стање саопштила свега три испитаника (13,6%) ($p < 0,01$); погоршање стања није забележено ни код једног болесника укљученог у ово истраживање. Такође није било никаквих нежељених ефеката примењене терапије током трајања студије.

ДИСКУСИЈА

Резултати испитивања примене комбинације бенфотиаминa и витамина B_6 код болесника са ДПН указују на значајно побољшање вредности модификованог TSS, симптома бола, хиперпатије и алодиније, што је праћено побољшањем вредности електрофизиоло-

шких параметара, пре свега амплитуда CMAP и SNAP и СБП за *n. suralis*. У метаболичком статусу је забележено значајно побољшање вредности HbA1c.

Код болесника са ДПН дегенеративне промене захватају прво аксон, а потом и мијелински омотач. Витамини Б-групе су неопходни за нормалну функцију обе ове компоненте неурона и помажу регенерацију нерва. Стручна литература, као и деценије клиничког искуства, пружају доказе да су витамини Б-групе делотворнији у лечењу ДПН, независно од тога да ли постоје знаци недостатка витамина у периферној крви [4]. Орална примена хидросолубилних облика витамина B_1 није била задовољавајућа због ограничене интестиналне апсорпције и ниских капацитета депонивања у организму [8]. Позитивни резултати наше студије се могу објаснити применом липосолубилног облика тиаминa, бенфотиаминa, с високом биорасположивошћу активне супстанце.

Клиничка ефикасност бенфотиаминa је процењивана досада у неколико дупло слепих, плацебо контро-

лисаних студија. У досадашњим истраживањима је забележено значајно побољшање целокупног стања болесника [12], што је у сагласности с резултатима ове студије, у којој је побољшање пријавило више од 85% испитаника. Најизраженије и за болеснике најзначајније побољшање је управо у области смањења осећаја бола и парестезија [13-16], што смо и ми забележили значајним смањењем вредности модификованог TSS и VAS скорa после примењене терапије код већине болесника. Такође, код више од половине испитаника дошло је до губитка алодиније и хиперпатије, које се убрајају у групу најнепријатнијих симптома ДПН. У нашој студији није забележено побољшање вибрационог сензибилитета, што је установљено у већини других истраживања [17, 18], у којима је овај параметар процењен анализом прага вибраторне перцепције, док смо га ми оцењивали само полуквантитативно као нормалан, скраћен или незаступљен. Јако важна чињеница са становишта терапијске дисциплине јесте да побољшање у виду смањења бола, сензитивних и поремећаја прага вибраторне перцепције почиње већ десетог дана лечења и одржава се током тромесечног периода надгледања [18].

Не само да постоји смањење субјективних сметњи болесника после примене бенфотиамина, већ долази до побољшања и објективних параметара, као што су резултати неурофизиолошког испитивања. У студији Штракеа (*Stracke*) и сарадника [17] установљено је повећање МБП нерава након примене овога лека, што је утврђено и у нашем истраживању, али, што је још важније, забележили смо и значајно повећање амплитуде *СМАР* и *SNAP*, што указује на регенерацију самог аксона, који се много теже опоравља него мијелински омотач.

Поред неуролошког, забележено је побољшање и метаболичког стања, процењеног смањењем нивоа *HbA1c*, али без статистички значајне промене средњих вредности дневних гликемија. Значајно смањење средње вредности *HbA1c* после лечења се можда може објаснити правилном применом дијететског режима исхране и

терапијском дисциплином, коју болесници више поштују током честих посета лекару. Овакав резултат су добили и Штраке и сарадници [17], али није потврђен студијом *BEDIP*, која је трајала само три недеље [13].

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања су показали да је примењена терапија довела до значајног субјективног и објективног побољшања симптома и знакова ДПН. Због повољног исхода лечења без нежељених ефеката, резултати ове студије и бројни подаци из литературе учвршћују становиште да је бенфотиамин у комбинацији с осталим витаминима Б-групе добра полазна тачка у лечењу ДПН.

НАПОМЕНА

Делови овог истраживања су приказани у виду сажетка на 48. Међународном конгресу неуропсихијатара, који је од 18. до 21. јуна 2008. године одржан у Пули (Хрватска), и на VII/XIII конгресу неуролога Србије с међународним учешћем, одржаним од 11. до 14. септембра 2008. године у Крагујевцу.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују фармацијској компанији *Wörwag Pharma GmbH & Co. KG*, која је обезбедила таблете *Milgamma®-100*, које садрже 100 mg бенфотиамина и 100 mg пиридоксин-хидрохлорида и које су преписане болесницима у овој студији.

Аутори захваљују и вишим медицинским сестрама Даница Максимовић и Нади Рапајић на помоћи при електронеурографским прегледима болесника и узимању крви за лабораторијске анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benbow S, Wallymahmed M, McFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Q J Med.* 1998; 91:733-7.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:B37-B53.
3. Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes in peripheral nerve fibers following axotomy under the systemic administration of vitamins B1, B6 and B12 – light and electron microscopy findings in the saphenous nerve of the rabbit. *Neurochirurgia.* 1990; 33:113-21.
4. Reiners KH, Haupt S. Die Wirkung der Vitamine B1, B6 und B12 auf den Einbau von Cholin in den Ischiasnerv des Kaninchens. *Vitaminspur.* 1996; 11:74-84.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Medicine.* 2003; 9:294-9.
6. Beltramo E, Berrone E, Buttiglieri S, Porta M. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20:330-6.
7. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape AU, Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem.* 2006; 281:9307-13.
8. Heinrich HC. Thiamin und Folsäuremangel bei chronischem Alkoholismus, Eisen und Cobalaminmangel bei veganischer Ernährung. *Ernährungs-Umschau* 1990; 37(special issue):594-607.
9. Bitsch R, Wolf M, Müller J, Heuzeroth L, Grünekle D. Bioavailability assessment of the lipophile benfotiamine compared to a water-soluble thiamine derivative. *Hum Nutr Metab.* 1991; 35:292-6.
10. Greb A, Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Therapeut.* 1998; 36(4):216-21.
11. Bitsch R. Lipidlösliche Thiaminderivate. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 1989; 129:65-8.
12. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetologia.* 1995; 38:1425-33.
13. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). *Int J Clin Pharmacol Therapeut.* 2005; 43(2):71-7.
14. Lederman H, Wiedy KD. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. *Therapiewoche.* 1989; 39:1445-9.
15. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of the randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116(10):600-5.
16. Haupt E. Doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benfotiamin Ankermann Dragees bei diabetischen Polyneuropathien. *Kongreßbericht.* 1995; *Internist* 36:2 (Beilage).
17. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A Benfotiamin-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996; 104:311-6.
18. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, Mincheva L, Troev D. Therapeutic efficacy of „Milgamma“ in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia medica.* 1997; 39:5-10.

The Effect of Benfotiamine in the Therapy of Diabetic Polyneuropathy

Ana Nikolić, Aleksandra Kačar, Dragana Lavrnjić, Ivana Basta, Slobodan Apostolski

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common diabetic complications, which can result in a significant functional impairment and reduction of the quality of life in affected individuals. It occurs due to alterations in different biochemical mechanisms which require the presence of thiamine, which is why this vitamin is used in the therapy of DPN. Due to the low bioavailability of the hydrosoluble forms of thiamine, its liposoluble preparations (benfotiamine) are preferentially used.

Objective The aim of this study was to determine the efficacy of benfotiamine in combination with vitamin B6 in the therapy of DPN.

Methods The study group comprised of 22 patients with DPN who were treated with the combination of benfotiamine and vitamin B6 during 45 days. The effect of the therapy was evaluated by the analysis of different clinical, laboratory and electrophysiological parameters before and after conducted treatment.

Results After the treatment period, a statistically highly significant reduction of pain ($p < 0.01$) was noted with the reduction of pain score on visual analogue scale in 86.4% of patients. A significant reduction of subjective complaints was also noted, with decreased modified total symptom score in 95.5% of

patients ($p < 0.01$). The presence of allodynia was reported at the beginning of the study in 77.3%, and after the benfotiamine therapy only in 22.7% of patients, while hyperpathy was initially present in 90.9%, and after treatment in 31.8% of patients ($p < 0.01$). Neurophysiological parameters of polyneuropathy also significantly improved, with the improvement of the compound muscle action potential amplitude in 68.2% ($p < 0.01$) and motor conduction velocity of the peroneal nerve in 45.5% of patients ($p < 0.01$). The improvement of the sensory nerve action potential amplitude ($p < 0.01$) and sensory conduction velocity ($p = 0.05$) of the sural nerve was found in 45.5% of patients. After the treatment period, there was a highly statistically significant lowering of the glycosylated haemoglobin ($p < 0.01$), with improved findings in 63.6% of patients. After completed study treatment protocol 86.4% of patients rated their overall condition as improved.

Conclusion Our results showed that the conducted treatment resulted in significant subjective and objective improvement of the disease signs symptoms, which confirmed that benfotiamine was good starting choice for the treatment of diabetic polyneuropathy.

Keywords: benfotiamine; polyneuropathy; diabetes mellitus; therapy