

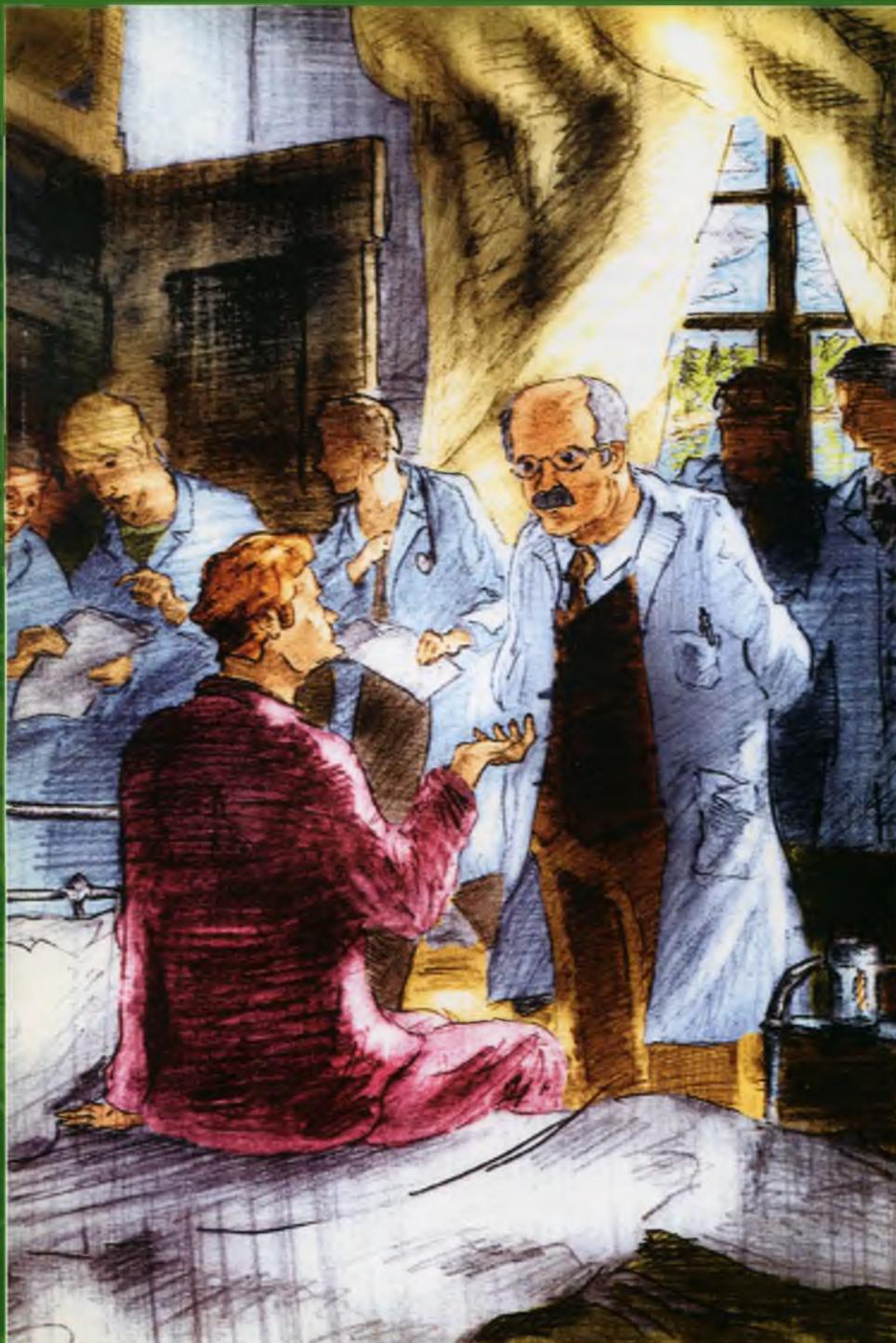


М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

НЕВРОЛОГИЯ / ПСИХИАТРИЯ



7 [122]
2006

**ОТ ТИАМИНА
К БЕНФОТИАМИНУ:
СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
ПОЛИНЕВРОПАТИИ**

С О В Р Е М Е Н Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я Д Л Я В Р А Ч Е Й

ОТ ТИАМИНА К БЕНФОТИАМИНУ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

И.А. Строков¹, К.И. Строков², Т.В. Солуянова²

¹ Кафедра нервных болезней ММА имени И.М. Сеченова, Москва

² Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, Москва

Рассмотрены особенности действия тиамина и его жирорастворимой формы – бенфотиамина – на патогенетические механизмы диабетической полиневропатии. Подробно обсуждены преимущества бенфотиамина перед водорастворимой формой тиамина. Детально представлены результаты контролируемых исследований по изучению влияния бенфотиамина на клинические и электрофизиологические характеристики диабетической полиневропатии. Сделаны выводы о действии тиамина на биохимические основы формирования диабетической полиневропатии и о перспективности применения бенфотиамина для ее лечения. В качестве заключения обосновывается необходимость дальнейших исследований клинической эффективности бенфотиамина при поздних осложнениях сахарного диабета.

Современные возможности фармакологической компенсации сахарного диабета (СД) с поддержанием в течение суток уровня гликемии, близкого к норме, выходят на первый план в проблеме увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с т. н. поздними осложнениями СД – ретинопатией, нефропатией, невропатией. Наиболее частым из них является дистальная симметричная сенсорно-моторная невропатия – диабетическая полиневропатия (ДПН). 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 [13].

По современным представлениям, гипергликемия приводит к увеличению в плазме крови, мембранах и клетках уровня свободных радикалов на фоне недостатка ферментов защитной антиоксидантной системы – оксидантному стрессу [7, 23]. Слабость антиоксидантной системы, исходя из данных исследования полиморфизма генов антиоксидантных ферментов,

имеет генетическую основу. Показано, что в группах больных с ранним (до 5 лет от дебюта СД) и поздним (после 10 лет) развитием ДПН имеется различие в структуре полиморфного маркера Ala(-9)Val гена митохондриальной супероксиддисмутазы. Аллель Ala и генотип Ala/Ala коррелируют со сниженным риском развития ДПН, а аллель Val и генотип Val/Val – с повышенным риском ее возникновения [27]. Эти данные хорошо согласуются с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [11]. Гипергликемия индуцирует несколько базисных механизмов, ответственных за развитие ДПН:

- активацию полиолового пути обмена глюкозы;
- нарушение функции митохондрий супероксидом, вызывающее блокаду гексозаминового пути метаболизма глюкозы и развитие основных нарушений при СД:
 - увеличения внутриклеточного образования конечных продуктов избыточного гликирования (Advanced Glycation End-products – AGEs);
 - активации протеинкиназы С.

Пусковым механизмом в этой сложной многозвеньевой системе нарушений обмена, вызывающих изменения в структурах периферических нервов и микроциркуляторном русле, следует считать оксидантный стресс. Интенсивная гипогликемическая терапия может уменьшить вероятность развития ДПН, но не в состоянии полностью исключить возникновение поли-

невропатии или привести к ее серьезному регрессу [12]. В этой связи понятен интерес фармакологов, патофизиологов, клиницистов к лечению ДПН препаратами, влияющими на ключевые механизмы ее формирования, – патогенетической терапии ДПН. Основными препаратами, оказывающими патогенетическое действие, являются антиоксиданты и тиамин. Антиоксиданты уменьшают выраженность оксидантного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов, в т. ч. супероксида, а тиамин увеличивает активность фермента транскетолазы, обеспечивая утилизацию промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле. Антиоксидантной терапии ДПН в последнее десятилетие посвящена масса публикаций, в которых подробно обсуждены механизм действия основного антиоксиданта – липоевой кислоты, его влияние на клинические и электрофизиологические проявления невропатии [3, 19, 29–31]. Совсем по-другому выглядит ситуация с тиамином, которому совершенно незаслуженно уделяется мало внимания как средству для лечения ДПН. Понятен скептицизм Green D.A., поставившего под сомнение в обзоре 1991 г. действие тиамина на патогенетические механизмы развития диабетического поражения периферических нервов, отметив эффективность лечения ДПН витаминами группы В. В то время еще отсутствовали данные о значении фермента транскетолазы в нормализации метаболических нарушений при ги-

пергликемии. Работы, в которых подробно рассматривалась и доказывалась роль тиамин в активации транскетолазы – фермента, обеспечивающего утилизацию промежуточных продуктов метаболизма глюкозы, появились лишь в последние годы. Вместе с тем в книге “Textbook of diabetic neuropathy”, вышедшей в 2003 г. в издательстве Thieme, тиамин также не рассматривается как препарат для патогенетической терапии ДПН. В связи с этим назрела необходимость подробно рассмотреть проблему влияния тиамин на патогенетические механизмы формирования ДПН и обсудить данные клинических исследований, посвященных применению препаратов тиамин при этом осложнении СД.

Первый вопрос, нуждающийся в обсуждении, заключается в том, можно ли считать лечение тиамином патогенетическим и если да, то на каком основании. Витамины группы В традиционно используются для лечения различных невропатий, что основано на клинических знаниях о том, что нехватка витаминов В1 (тиамин), В6 (пиридоксин) и В12 (кобаламин) приводит к развитию поражений периферических нервов. Известно, что тиамин, локализующийся в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных проводников, а также обеспечивает энергией (АТФ) аксоплазматический транспорт. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в нервах, кобаламин влияет на мембранные липиды.

Возможности широкого использования витаминов группы В при ДПН лимитировались двумя обстоятельствами. Во-первых, роль этих витаминов в механизмах развития ДПН не имела теоретического подтверждения, т. е. биохимической базы. Во-вторых, исследования содержания витаминов группы В в тканях больных СД не подтверждали в большинстве случаев их предполагаемого снижения. Уменьшение уровня тиамин в клетках крови больных СД было продемонстрировано только в некоторых работах. Определение содержания пиридоксин в плазме крови у пациентов с ДПН в одних исследованиях выявляло его сни-

жение, но в других – не обнаруживало [17, 18]. В контролируемых клинических исследованиях не было отмечено существенного эффекта пиридоксин при ДПН [4, 19]. Данные о содержании витамина В12 в тканях при СД также противоречивы. Установлено снижение витамина В12 в тканях крыс со стрептозотоциновым СД и улучшение электромиографических (ЭМГ) показателей после лечения метилкобаламином [8]. Снижение содержания метилкобаламина в нервах обнаружено у больных СД только в одном исследовании, но использование неадекватной группы сравнения [28] ставит под сомнение этот результат. Имелись отдельные сообщения об улучшении состояния у больных ДПН при лечении метилкобаламином, однако они не соответствовали критериям доказательной медицины. Более современные исследования не выявили дефицита всех известных витаминов группы В у больных СД с ДПН [26]. Таким образом, имелась необходимость теоретического и экспериментального подтверждения участия в патогенезе ДПН витаминов группы В. Первое серьезное экспериментальное обоснование действия на патогенетические механизмы формирования ДПН было получено для витамина В1. В 1996 г. удалось показать, что тиамин способен ингибировать образование AGEs у экспериментальных животных и человека [10]. В 2001 г. было подтверждено действие тиамин на образование AGEs в периферических нервах у крыс со стрептозотоциновым диабетом [24]. В том же году Brownlee М. опубликовал в журнале “Nature” теоретическую статью, в которой на основании анализа обширного экспериментального материала предложил биохимическую модель развития поздних осложнений СД, которая объясняла механизм действия тиамин, ассоциируя его с ферментом транскетолазой [11].

Гипотеза о блокировании тиамином гипергликемических нарушений за счет активации транскетолазы подтверждена в работе, опубликованной в 2003 г. [15].

В экспериментальном исследовании большая группа немецких и американских ученых подтвердила спо-

собность тиамин активировать транскетолазу и предотвращать сосудистое поражение сетчатки. В этом исследовании было получено несколько фактов, крайне важных для понимания механизмов, определяющих эффективность лечения тиамином поздних осложнений СД. Хотя ранее отмечался возможный антиоксидантный эффект тиамин, в этой работе не было получено данных о том, что он снижает продукцию внутриклеточного супероксида или предотвращает ингибирование фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы. Таким образом, основной эффект тиамин связан именно с активацией фермента транскетолазы, а не с антиоксидантным действием. В этом исследовании не отмечено достоверного снижения активности транскетолазы при СД по сравнению с нормой, но назначение тиамин привело к активации данного фермента в 2,5 раза. Самым важным при назначении тиамин является факт торможения основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки, – образования AGEs, активности РКС и нуклеарного фактора NF- κ B. При назначении тиамин уменьшался и показатель активности гексозаминового пути утилизации глюкозы – уровень уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина. Не менее важно, что в результате действия тиамин наряду с уменьшением метаболических нарушений в этом исследовании отмечено морфологически подтвержденное предотвращение структурных изменений сетчатки – ретинопатии. Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным действие тиамин на основные механизмы метаболических нарушений, приводящих к формированию поздних осложнений СД.

Второй вопрос, требующий обсуждения, состоит в том, насколько лечение тиамином способно уменьшать клинические проявления ДПН у больных СД.

Прежде чем перейти к обсуждению этого вопроса, необходимо рассмотреть значение лекарственных форм тиамин, предлагаемых для лечения ДПН. Тиамин можно применять внутримышечно (в/м) или внутривенно

(в/в) в виде водорастворимых (гидрохлорид, нитрат, дисульфид) форм либо внутрь в виде таблеток, которые могут содержать водорастворимый или жирорастворимый тиамин. В/в введение водорастворимых форм тиамина в основном используется для лечения алкогольной полиневропатии с доказанным снижением уровня тиамина в плазме. У больных СД такой метод введения препарата нежелателен, кроме того, лечение ДПН следует проводить длительно, что исключает возможность в/в введения тиамина. В этой связи у больных СД можно использовать в/м введение препарата или его пероральный прием.

Введение в/м водорастворимого тиамина (100 мг) в комбинации с другими витаминами группы В (пиридоксин 100 мг, цианкобаламин 1000 мкг) в виде препарата Мильгамма используется на начальном этапе лечения ДПН, когда желательнее быстро достичь эффекта, оказывая патогенетическое (тиамин) и дополнительно неспецифическое положительное действие (пиридоксин, кобаламин) на функциональное состояние периферического нерва. Для длительного и профилактического лечения целесообразно использовать таблетированные формы тиамина. Ограничением для применения водорастворимой формы тиамина внутрь в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасывается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется.

Решением этой проблемы стало создание жирорастворимых форм тиамина, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме этого витамина. Такие формы были синтезированы в Японии в 1950-х гг., и вся группа жирорастворимых тиаминов была названа аллитиаминами, т. к. впервые они были выделены из овощей группы *allium* (лук, чеснок) [14]. Среди этих дериватов тиамина (ацетиамин, бенфотиамин, фурусилтиамин и др.) наибольшую биодоступность и способность проникать в клетку имел бенфотиамин. Сравнительные исследования биодоступности

бенфотиамина и водорастворимых тиаминов показали, что бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию препарата в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости и более длительно сохраняется в организме [9, 22]. В это же время было установлено, что бенфотиамин стимулирует активность транскетолазы [12]. Водорастворимые тиамины и бенфотиамин оказывают влияние на метаболические процессы в клетках за счет превращения в физиологически активное соединение — тиамина дифосфат. Возможность бенфотиамина проникать внутрь клетки намного выше, чем у водорастворимых тиаминов, что определяет более высокий внутриклеточный уровень тиамина дифосфата при приеме бенфотиамина. Это является объяснением того, почему прием бенфотиамина способен предотвращать развитие поздних осложнений СД, например нефропатии и эндотелиальной дисфункции [6, 21]. Бенфотиамин стал наиболее широко применяться при клинических исследованиях по изучению возможности лечения ДПН тиамином. В 1989 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности бенфотиамина в комбинации с витаминами В6 и В12 при ДПН у 20 больных СД [16]. Лечение в течение 3 недель привело к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению боли и парестезий и улучшению вибрационной чувствительности.

В другом контролируемом исследовании у 40 больных СД с ДПН наблюдали достоверное по сравнению с плацебо уменьшение позитивной невропатической симптоматики при 3-недельном лечении бенфотиамином [20]. Эффект более длительного применения бенфотиамина изучен в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором препарат, содержащий 40 мг бенфотиамина, 90 мг пиридоксина и 0,25 мг цианкобаламина, назначался 24 больным в течение 14 дней в стационаре (две капсулы в день) и затем еще 10 недель амбулаторно (одна капсула в день) [25]. Отмечено, что у пациентов, получавших комбинацию витаминов группы В, достоверно увеличивалась скорость распространения возбужде-

ния по малоберцовому нерву ($p = 0,006$), причем этот эффект сохранялся при обследовании через 9 месяцев. Эффективность комбинации бенфотиамина (100 мг) и пиридоксина (100 мг) была исследована у 14 больных СД с ДПН, получавших препарат Мильгамма драже по одному драже 3 раза в день в течение 6 недель [2]. После курса лечения достоверно снизилась выраженность всех позитивных невропатических симптомов (боль, онемение, парестезии, зябкость), а также состояние вибрационной чувствительности. Авторы особо отметили улучшение вегетативной иннервации, что проявлялось достоверным уменьшением тахикардии, увеличением вариабельности сердечного ритма по результатам исследования R-R интервалов в покое, при ортостатической пробе и пробе Вальсальвы, уменьшением латенции и увеличением амплитуды вызванного кожного симпатического ответа. Клинически на фоне лечения наиболее существенным было уменьшение количества липотимических состояний. Достоверное улучшение функции соматических и вегетативных нервов отмечалось начиная с 3-й недели лечения. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Маркиной О.А., эффективность различных форм витаминов группы В была изучена у 70 больных СД с ДПН [5]. В течение 6 недель одна группа (40 пациентов) получала препарат Мильгамма драже (100 мг бенфотиамина, 100 мг пиридоксина), вторая (15 больных) — водорастворимые витамины В1 и В6 (по 100 мг каждого) в/м и третья группа (15 больных) — плацебо. У всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности позитивной невропатической симптоматики (стреляющая боль, жжение, онемение, парестезии), оцениваемой по шкале TSS (Total Symptom Score) [4]. Анализ суммы баллов по шкале TSS показал, что она достоверно существенно уменьшалась в группе больных, получавших Мильгамму драже, по сравнению с группой плацебо. Негативная невропатическая симптоматика (снижение чувствительности всех модальностей, коленных и ахилловых рефлексов на ногах), оцениваемая в баллах по шкале

NIS LL (Neuropathy Impairment Score), не изменилась через 6 недель в группе плацебо и достоверно значительней уменьшилась в группе больных, получавших препарат Мильгамма драже, по сравнению с группой, получавшей водорастворимые витамины. По данным ЭМГ, лишь в группе, принимавшей Мильгамму драже, отмечено достоверное улучшение функции соматических нервов: двигательного (малоберцовый) и чувствительного (икроножный).

И только в этой же группе выявлено достоверное улучшение функции вегетативных нервов по данным изучения вариабельности сердечного ритма с помощью анализа R-R интервалов.

Важным достоинством данной работы было сопоставление клинических и электрофизиологических эффектов с концентрацией тиамин в плазме крови и гемолизате. На фоне парентерального введения происходило более быстрое повышение концентрации тиамин в плазме и гемолизате, однако с 14-го дня лечения концентрация тиамин в плазме на фоне приема Мильгаммы драже достоверно ($p < 0,01$) превышала таковую в группе больных, получавших водорастворимый тиамин в/м, и оставалась на этом уровне до конца лечения. В гемолизате уровень тиамин при приеме Мильгаммы драже был в 1,5 раза выше, чем при его в/м введении, на 3-й неделе ($p < 0,05$) и в 2 раза выше на 6-й неделе лечения ($p < 0,002$). Таким образом, клинические исследования убедительно подтвердили, что лечение бенфотиамином уменьшает проявления ДПН, улучшая функцию соматических двигательных и чувствительных нервов, а также вегетативных нервных волокон. Выбор лекарственной формы тиамин определяется несколькими факторами. Желание получить

быстрое увеличение концентрации тиамин в плазме крови и клетках можно реализовать, начиная лечение с парентерального введения в виде курса из 10 инъекций адекватных доз водорастворимых форм всего комплекса витаминов группы В (препарат Мильгамма в 2 мл содержит по 100 мг тиамин и пиридоксин и 1000 мкг цианкобаламина). Необходимости дальнейшего при менения цианкобаламина в этом случае нет, т. к. после 10 инъекций его запасы в печени, где он депонируется, обеспечат организм кобаламином на несколько лет. Следующим этапом является переход на прием таблетированных препаратов.

Пероральную терапию следует проводить длительно, поэтому необходимо заменить водорастворимую форму тиамин жирорастворимой, т. к. она более эффективна. До 2 месяцев можно использовать прием Мильгаммы драже, содержащей бенфотиамин и пиридоксин, по два драже в день.

Вместе с тем угроза развития ДПН сохраняется у больных СД постоянно, даже если удастся добиться хорошего контроля СД, из-за феномена "гипергликемической памяти". В этих условиях показан длительный прием одного бенфотиамин (препарат Бенфогамма) в дозе 300 мг в день в течение 6–12 месяцев. Практическое отсутствие у бенфотиамин побочных явлений позволяет применять его длительно с целью постоянного поддержания активности фермента транскетолазы. В связи с тем, что бенфотиамин не обладает выраженным антиоксидантным эффектом, а одним из основных механизмов формирования ДПН является оксидантный стресс, нарушающий гексозаминовый путь утилизации глюкозы, для лечения ДПН целесообразно одновременное использование

бенфотиамин и антиоксидантов. Но эта позиция нуждается в серьезной экспериментальной и клинической проверках. Анализ клинических исследований эффективности тиамин при лечении ДПН позволяет рассмотреть вопрос о перспективах дальнейшего изучения возможностей его применения у больных СД. Проводимые в настоящее время экспериментальные и клинические исследования в основном направлены на изучение эффективности бенфотиамин при поздних осложнениях СД, например при ретинопатии и нефропатии. Вместе с тем имеется настоятельная необходимость дополнительного изучения эффективности бенфотиамин при ДПН. Выполненные исследования не позволяют провести их мета-анализ по двум основным причинам. Во-первых, в ранних контролируемых исследованиях использовались разные дозы бенфотиамин, а во-вторых, в наиболее доказательных работах применялся не один бенфотиамин, а его комбинации с другими витаминами группы В. Поэтому существует необходимость проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности бенфотиамин при ДПН на достаточно большом контингенте больных СД с использованием длительного срока лечения, например 3 или 6 месяцев, с тестированием по шкалам позитивной и негативной невропатической симптоматики, ЭМГ, а также количественного сенсорного и автономного тестирования. После его завершения можно будет рассчитывать на самое активное внимание к лечению ДПН тиамином со стороны всех исследователей и клиницистов, занимающихся проблемами поздних осложнений СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиаминсодержащих препаратов в лечении диабетической полинейропатии // *Фарматека*. 2005. № 10. С. 1–6.
2. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма 100 // *Журнал неврологии и психиатрии*. 1998. № 9. С. 30–32.
3. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической невропатии // *Журнал неврологии и психиатрии*. 1999. № 6 (99). С. 18–22.
4. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии // *Неврологический журнал*. 2000. № 5. С. 14–19.

5. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 6–9.
6. Babaei-Jadid R, Karachalias N, Ahmed N, et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003;52:2110–20.
7. Baynes JW, Thorpe SR. Oxidative stress in diabetes. *Antioxidants in diabetes management*. Ed. L. Packer, N.Y. M. Dekker Inc 2000: 77–92.
8. Bhatt HR, Linnell JC, Matthews DM. Can faulty Vitamin B12 (cobalamin) metabolism produce diabetic neuropathy? *Lancet* 1983;2:57–9.
9. Bitsch R. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab* 1991;35: 292–6.
10. Booth AA, Khalifah RG, Hudson BG. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine. *Biochem Biophys Res Comm* 1996;220:113–9.
11. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
12. The DCCT Research Group. The effect of intensiviabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561–8.
13. Dyck PJ, Dyck PJB. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic Neuropathy*. Eds: Dyck PJ, Thomas PK. 2-nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders 1999: 255–78.
14. Fujiwara M. *Allithiamine and its properties*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1967;22:57–62.
15. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003;9:1–6.
16. Ledermann H, Widey KD. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie. *Therapiewoche* 1989;39:1445–9.
17. Levin ER, Hansom TA, Fisher M, et al The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1981;4:606–9.
18. McCann VJ, Davis RF. Serum pyridoxal concentration in patients with diabetic neuropathy. *Aust NZ J Med* 1978;8:259–62.
19. McCann VJ, Davis RF. Pyridoxine and diabetic neuropathy: a double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1983;6:102–5.
20. Haupt E. Doppelblinde, placebokontrollierte untersuchung zur klinischen wirksamkeit und vertragunglichkeit von benfotiamin ankermann dragees bei diabetischen polyneuropathien. *Kongreubericht* 1995;36:2.
21. Pomero F, Molinar MA, 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.
22. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52: 773–88.
23. Sies H. (ed). *Antioxidants in disease mechanisms and therapy*. San Diego: Academic Press 1997.
24. Stracke H, Hammes HP, 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.
25. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:311–6.
26. Straub RH, Rokitzki L, Schumacher T, et al. No evidence of deficiency of vitamins A, E, β -carotene, B₁, B₂, B₆, B₁₂ and folate in neuropathic type II diabetic women. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:239–40.
27. Stokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta diabetologica* 2003;40 (Suppl. 2):375–9.
28. Tanaka N, Yamazaki Y, Sakato H, et al. Relation of partial deficiency of cobalamins to occurrence of diabetic neuropathy. In: Goto Y. et al., eds, *Diabetic Neuropathy*, Amsterdam: Excerpta Medica 1982.
29. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21:114–21.
30. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, et al. *Alfalipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:421.
31. Packer L, Witt EH, Tritschler H. *Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant*. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227–50.

МИЛЬГАММА®

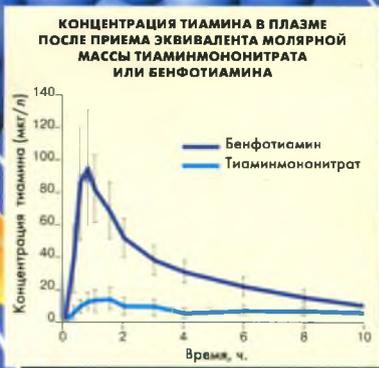
Водорастворимый тиамин

Водорастворимый тиамин реагирует гидрофильно. Его проникновение через эпителиальные мембраны сильно затруднено

Липофильная клеточная мембрана

Жирорастворимый бенфотиамин проникает через липофильные клеточные мембраны пропорционально принятой дозе, достигая высокой концентрации внутри клетки

Бенфотиамин



modified by Schreeb et al. 1997



modified by Hans-Peter Hammes et al Nature Medicine, 2003(3): 294-299

мильгамма®

30 ДРАЖЕ ПО 100 МГ



**«ЗОЛОТОЙ» СТАНДАРТ
В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТИИ**

**ВКЛЮЧЕНА В ФЕДЕРАЛЬНУЮ ПРОГРАММУ ЛЬГОТНОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ**