

Przemysław Witek, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wpływ leczenia benfotiaminą na dolegliwości bólowe w polineuropatii cukrzycowej

The impact of the benfothiamine treatment on the painful diabetic polyneuropathy

STRESZCZENIE

WSTĘP. Bólowa postać polineuropatii cukrzycowej znacząco obniża jakość życia chorych, wielokrotnie jest przyczyną inwalidztwa, a jej oporność na leczenie powoduje frustrację pacjentów i zespołu terapeutycznego. Większość prób klinicznych z użyciem różnych preparatów nie spełniła oczekiwań ze względu na mały efekt przeciwbólowy lub działania niepożądane. Celem pracy była ocena skuteczności działania przeciwbólowego preparatu benfotiaminy (lipofilnej postaci witaminy B₁ — Benfogamma; *Wörwag Pharma*) w bólowej polineuropatii cukrzycowej.

MATERIAŁ I METODY. W badaniu wzięło udział 41 chorych na cukrzycę typu 2 z bólową polineuropatią obwodową, którzy uzyskali co najmniej 10 punktów w 20-stopniowej skali McGilla. Przez pierwsze 3 tygodnie chorzy otrzymywali benfotiaminę 400 mg na dobę w 4 dawkach podzielonych, a przez następne 9 tygodni — 150 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych. Badano natężenie bólu w skali McGilla, czucie wibracji, dotyku oraz ogólny stan chorych podczas wizyty wyjściowej oraz po 3 i 12 tygodniach leczenia.

WYNIKI. Po 3 tygodniach leczenia stwierdzono poprawę średniego progu czucia wibracji na prawej

i lewej stopie odpowiednio z 3,47 do 3,74 ($p = 0,0637$) i z 3,60 do 4,03 ($p = 0,0017$). Stopień nasilenia dolegliwości bólowych zmniejszył się z 14,32 do 11,88 w skali McGilla ($p < 0,0001$). Po 12 tygodniach nastąpiła dalsza poprawa progu czucia wibracji w obu stopach: w prawej — 4,19 ($p < 0,0001$) i w lewej — 4,38 ($p < 0,0001$) oraz zmniejszenie bólu do 8,80 punktu w skali McGilla ($p < 0,0001$). Stwierdzono również znaczną poprawę stanu ogólnego u 11 chorych, dużą poprawę u 12 osób, małą poprawę u 2 chorych, zaś u 6 pacjentów nie zaobserwowano zmian stanu ogólnego. Nie zanotowano przypadków pogorszenia stanu ogólnego. Po 12 tygodniach zaobserwowano istotną poprawę czucia dotyku w porównaniu ze stanem wyjściowym.

WNIOSKI. Zastosowanie benfotiaminy istotnie zmniejsza dolegliwości bólowe związanych z cukrzycową polineuropatią obwodową.

Słowa kluczowe: cukrzyca, polineuropatia, benfotiamina

ABSTRACT

INTRODUCTION. The painful diabetic polyneuropathy significantly decreases the quality of life, causes disability and is resistant to the treatment. All this brings the frustration to the suffering patients and the therapeutic team. Most of the clinical trials that tested number of drugs were disappointing because of the insufficient analgesic result or side effects. The aim of the study was to assess the efficacy of the treatment with lipophil form of vitamin B₁ Benfothiamine (Benfogamma, *Wörwag Pharma*) in the painful diabetic polyneuropathy.

Adres do korespondencji: Dr med. Przemysław Witek
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel.: (0 12) 424 83 31
faks: (0 12) 421 97 86

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 273-277
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 31.07.03 Przyjęto do druku: 17.11.03

MATERIAL AND METHODS. We included 41 patients with type 2 diabetes and painful diabetic polyneuropathy into this study. All the patients scored at least 10 in the 20 point McGill scale. They were administered Benfotiamine 400 mg daily divided into 4 doses for 3 weeks. During the next 9 weeks they were given 150 mg daily in 3 doses. The severity of the pain, the sensation of vibration and touch, and the general well-being of the patients were assessed at the initial visit, after 3 and 12 weeks of treatment.

RESULTS. After 3 weeks of treatment the average threshold for the vibration sensation in the examined group on the right and the left foot improved from 3.47 to 3.74 ($P = 0.0637$) and from 3.60 to 4.03 ($P = 0.0017$), respectively. The severity of the pain decreased from 14.32 to 11.88 on the McGill scale ($P < 0.0001$). After 12 weeks, the further improvement was recorded in respect to the threshold of vibration sensation in the right and the left foot reaching 4.19 ($P < 0.0001$) and 4.38 ($P < 0.0001$), respectively. The severity of pain decreased to 8.80 points on the McGill scale ($P < 0.0001$). The general well-being of the patients improved substantially in 11 subjects, improved moderately in 12, slightly improved in 2, and remained unchanged in 6 diabetic patients. There was no a case of worsening in general well-being condition reported. After 12 weeks the significant improvement in the touch sensation was also observed as compared to the initial visit.

CONCLUSIONS. Benfotiamine has significantly improved the clinical course of the painful diabetic polyneuropathy.

Key words: diabetes mellitus, polyneuropathy, benfotiamine

Wstęp

Neuropatia obwodowa jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Spośród wszystkich tego typu powikłań powoduje ona najwięcej dolegliwości, prowadzi do największej chorobowości i śmiertelności oraz jest przyczyną największych nakładów finansowych w leczeniu cukrzycy [1]. Ze względu na dominujący rodzaj objawów klinicznych można wyróżnić neuropatie: ruchowe, czuciowe i autonomiczne oraz formy mieszane [2].

Naturalny przebieg neuropatii cukrzycowej charakteryzuje się postępującym, nieodwracalnym uszkodzeniem włókien nerwowych. Najczęściej występującą postacią kliniczną jest rozsiana, symetryczna polineuropatia (czuciowo-ruchowa), której towarzyszy neuropatia autonomiczna.

Pierwotnym czynnikiem etiologicznym neuropatii cukrzycowej jest hiperglikemia. Zaburzenia metaboliczne, będące podstawą patogenezy neuropatii, dotyczą: gromadzenia toksycznych produktów szlaku polioowego, zmniejszenia stężenia mioinozytolu we włóknie nerwowym, osłabienia aktywności błonowej $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azy}$, zaburzenia polaryzacji błony komórkowej i w efekcie zwolnienia przewodnictwa nerwowego [3, 4], powstawania wysoce reaktywnych węglowodanów, glikacji białek i wytwarzania późnych produktów glikacji (AGE, *advanced glycosylation end-products*) [5], zaburzenia transportu aksonalnego, upośledzenia procesów metabolicznych włókna nerwowego i synaps [3, 4]. Ponadto występuje niedobór NADPH, który prowadzi do zaburzeń regeneracji glutationu i w efekcie zwiększonego narażenia komórki na stres oksydacyjny [5–8].

Równolegle z czynnikami metabolicznymi w patogenezie neuropatii istotną rolę odgrywają zaburzenia naczyń odżywczych nerwów. U podłoża tych zmian leżą zaburzenia syntezy tlenu azotu przez komórki śródbłonna oraz zwiększenie produkcji endoteliny, co w efekcie przesuwają równowagę regulacji światła naczyń na korzyść czynników skurczowych [4, 6, 8]. Ponadto, pogrubienie błony podstawnej ściany naczyniowej, a także zaburzenia reologiczne krwi występujące w cukrzycy powodują zmniejszenie przepływu przez mikrokrążenie, wywołując między innymi niedokrwienie komórek nerwowych [3, 8–10].

Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego rozpoczyna się z chwilą wystąpienia cukrzycy, postępuje w czasie jej trwania, a w pewnym momencie może się ujawnić klinicznie [11].

Bólowa postać neuropatii istotnie obniża jakość życia, jest przyczyną inwalidztwa chorych na cukrzycę, a jej oporność na leczenie powoduje frustrację pacjentów i zespołu terapeutycznego [1].

Od dawna dyskutuje się na temat roli witaminy B_1 w patogenezie neuropatii cukrzycowej. Choć nie udało się wykazać różnicy w stężeniu tiaminy u chorych z neuropatią cukrzycową w porównaniu z pacjentami bez neuropatii [12], jednak wyniki badań z zastosowaniem dużych dawek witaminy B_1 , szczególnie jej lipofilnej postaci — benfotiaminy, są obiecujące [13–16].

Celem niniejszego badania była ocena skuteczności działania przeciwbólowego preparatu benfotiaminy (lipofilnej postaci witaminy B_1 — Benfogamma; *Wörwag Pharma*) w bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 41 chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 40–70 lat, z objawami kliniczny-

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Brak	Słabe bóle						Średnie bóle						Silne bóle							

Rycina 1. Skala oceny natężenia bólu McGilla

mi polineuropatii występującymi co najmniej od 2 lat. Warunkiem włączenia do badania było natężenie subiektywnych dolegliwości bólowych w skali McGilla wynoszące co najmniej 10 punktów podczas 1. wizyty.

Pacjentów rekrutowano z rejonowych poradni diabetologicznych. W czasie badania odbywały się 3 wizyty: wyjściowa, po 3 tygodniach \pm 4 dni oraz po 3 miesiącach \pm 8 dni.

Podczas 1. wizyty włączono do terapii preparat Benfogamma 50 mg (*Wörwag Pharma*). Przez pierwsze 3 tygodnie stosowano 2 kapsułki 4 razy na dobę, a następnie przez 9 tygodni — 1 kapsułkę 3 razy na dobę.

W trakcie każdej wizyty oceniano czucie wibracji, dotyku i bólu na obu kończynach dolnych oraz subiektywne ogólne samopoczucie pacjenta podczas terapii.

Czucie wibracji badano za pomocą wykalibrowanego kamertonu według metody Rydel-Seffera na głowce I kości śródstopia. Średnią z 3 kolejnych pomiarów traktowano jako aktualny próg czucia wibracji.

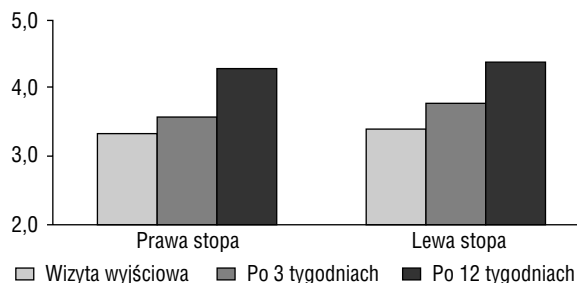
Czucie bólu oceniał subiektywnie pacjent, określając je w 20-stopniowej skali oceny natężenia bólu McGilla; wynik 0 oznaczał zupełny brak dolegliwości bólowych, zaś 20 — bardzo silne dolegliwości bólowe (ryc. 1).

Podczas wizyt 1, 2 i 3 oceniano stopień nasilenia zaburzeń czucia, zaś w trakcie wizyt 2, 3 — ewentualne działania niepożądane.

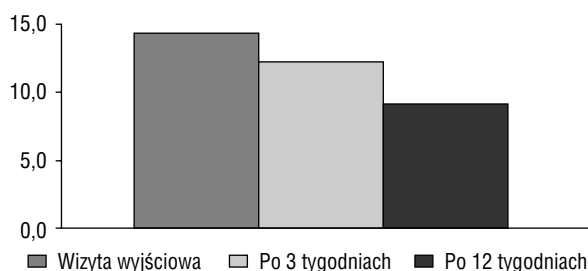
W czasie wizyty 3 porównywano stan pacjenta ze stanem wyjściowym oraz oceniono ogólną skuteczność stosowanej terapii.

Odnotowano inne leki przyjmowane w tym czasie przez badanych, ze szczególnym uwzględnieniem leków przeciwbólowych i stosowanych w neuropatii cukrzycowej.

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu STATISTICA firmy Statsoft (wersja 5.5 A, 1984–2000 r., licencja dla *Collegium Medicum UJ*). Różnice między średnimi wartościami danych parametrów porównano metodą analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych. Szczegółowe porównania między poszczególnymi wizytami wykonano z użyciem testu *post-hoc* Sheffego.



Rycina 2. Średnia wartość progu czucia wibracji podczas badania



Rycina 3. Zmiana natężenia odczuwanego bólu podczas badania (wartości w skali McGilla)

Wyniki

Po 3 tygodniach stwierdzono wzrost średniego progu czucia wibracji na prawej i lewej stopie odpowiednio z 3,47 do 3,74 ($p = 0,0637$) i z 3,60 do 4,03 ($p = 0,0017$) (ryc. 2). Stopień nasilenia dolegliwości bólowych zmniejszył się z 14,32 do 11,88 ($p < 0,0001$) (ryc. 3).

Po 3 miesiącach nastąpiło dalsze zwiększenie progu czucia wibracji w obu stopach: w prawej — 4,19 ($p < 0,0001$), zaś w lewej — 4,38 ($p < 0,0001$) (ryc. 2) oraz zmniejszenie bólu do 8,80 punktu w skali McGilla ($p < 0,0001$) (ryc. 3). W tabeli 1 zestawiono średnie wartości progu czucia wibracji na prawej i lewej stopie oraz natężenia bólu wyjściowo, po 3 i po 12 tygodniach leczenia.

W trakcie badania obserwowano również stopniowe zmniejszenie zaburzeń czucia. W tabeli 2 przedstawiono nasilenie zaburzeń czucia podczas wizyty wyjściowej, po 3 i po 12 tygodniach leczenia.

Stan ogólny chorych leczonych benfotiaminą poprawił się u 25 spośród 31 badanych, u których

Tabela 1. Wartości średnie progów czucia wibracji oraz natężenia bólu podczas badania

Czas wizyty	Próg czucia wibracji P		Próg czucia wibracji L		Stopień nasilenia bólu	
	Średnia	Odchylenie standardowe	Średnia	Odchylenie standardowe	Średnia	Odchylenie standardowe
Wizyta wyjściowa	3,47	1,45	3,60	1,34	14,32	2,58
Po 3 tygodniach	3,74	1,39	4,03*	1,35	11,88**	2,53
Po 12 tygodniach	4,19**	1,54	4,38**	1,41	8,80**	3,43

Istotność statystyczna różnic danej wartości w porównaniu z wyjściową: $p < 0,05$; * $p < 0,01$; ** $p < 0,0001$

Tabela 2. Liczba pacjentów z różnym nasileniem zaburzeń czucia w trakcie badania

Nasilenie zaburzeń czucia	Czas wizyt		
	Wizyta wyjściowa	Po 3 tygodniach	Po 12 tygodniach
Zaburzenia nie występują	0	1	2
Graniczne zaburzenia czucia	2	2	2
Lekkie zaburzenia czucia	5	11	12
Umiarkowane zaburzenia czucia	14	17	12
Znaczne zaburzenia czucia	11	6	2
Silne zaburzenia czucia	8	4	1
Bardzo silne zaburzenia czucia	1	0	0
Ocena niemożliwa	0	0	0

Tabela 3. Zmiana stanu ogólnego pacjenta podczas wizyty końcowej w porównaniu z wizytą wyjściową

Zmiana stanu ogólnego pacjenta	Liczebność
Znaczna poprawa	11
Duża poprawa	12
Mała poprawa	2
Bez zmian	6
Nieznaczne pogorszenie	0
Znaczne pogorszenie	0
Duże pogorszenie	0

przeprowadzono tę analizę. U 6 chorych stan ogólny nie zmienił się. Nie obserwowano pogorszenia stanu ogólnego w trakcie badania. W tabeli 3 przedstawiono szczegółowe informacje o poprawie lub pogorszeniu stanu ogólnego pacjentów na końcu badania w porównaniu z wizytą wyjściową.

Dyskusja

Leczenie neuropatii cukrzycowej jest trudne. Niewątpliwie najważniejszym elementem prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej jest idealne wyrównanie cukrzycy [17]. Leczenie objawowe, stosowane w polineuropatii bólowej, nie zawsze jest sku-

teczne mimo zastosowania leków z wielu różnych grup, między innymi: klonidyny, lignokainy, tramalu i innych analgetyków, leków przeciwdepresyjnych, karbamazepiny, fenytoiny, meksyletyny, gabapeptyny, kalcytoniny lub miejscowo kapsaicyny. Dobór odpowiedniego skutecznego leczenia jest niekiedy niemożliwy [1].

Wyniki ostatnich badań rzuciły nowe światło na możliwość zastosowania preparatów witaminy B₁ w zapobieganiu i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym polineuropatii.

Hiperгликемия aktywuje proces glikolizy. Zwiększone stężenie produktów pośrednich tego szlaku: fruktozo-6-fosforanu (F6P) i aldehydu 3-fosfoglicerynowego (A3PG) aktywuje 4 różne szlaki metaboliczne: poliowy, heksozaminowy, diacylglicerolowy, tworzenie AGE. Produkty tych przemian są odpowiedzialne za rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy. Ponadto, stres oksydacyjny będący również wynikiem aktywacji tych szlaków metabolicznych częściowo hamuje enzym dehydrogenazę aldehydu 3-fosfoglicerynowego, utrudniając dalszy fizjologiczny przebieg glikolizy, co powoduje gromadzenie substratu i dalszą aktywację 4 wymienionych wyżej dróg biochemicznych. Stwierdzono, że witamina B₁ w stężeniach przekraczających 50 $\mu\text{mol/l}$ aktywuje enzym

transketolazę. Enzym ten, fizjologicznie mało aktywny, pod wpływem wysokiego stężenia tiaminy oraz substratów F6P i A3PG powoduje ich utylizację w uaktywnionym cyklu pentozowym, przez co nie dochodzi do pobudzenia szlaków metabolicznych powodujących przewlekłe powikłania cukrzycy [18].

W innej pracy stwierdzono korzystny wpływ tiaminy na opóźnioną replikację komórek śródbłonna naczyniowego, co tłumaczono obniżeniem stężenia mleczanów oraz hamowaniem powstawania AGE [19].

Benfotiamina, rozpuszczalna w tłuszczach postać witaminy B₁, znacznie łatwiej wchłania się z przewodu pokarmowego. W porównaniu z klasyczną witaminą B₁ osiąga ona 5-krotnie wyższe maksymalne stężenie we krwi, a jej biodostępność jest odpowiednio 3,6-krotnie większa [20]. Ponadto znamienne zwiększa aktywność transketolazy w erytrocytach [21]. Według badaczy tę postać witaminy B₁ powinno się stosować z wyboru w stanach klinicznych wymagających podawania tej witaminy [22], także w neuropatii alkoholowej [23].

W obecnej pracy wykazano korzystny wpływ benfotiaminy w bólowej postaci neuropatii już po 3 tygodniach leczenia i jeszcze większą poprawę po 12 tygodniach, co dowodzi dużej skuteczności badanego preparatu. W trakcie leczenia nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Nie ma istotnych przeciwwskazań dotyczących leczenia benfotiaminą, co umożliwia jej szerokie zastosowanie nawet u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami współistniejącymi.

Ponadto, według najnowszych doniesień w światowym piśmiennictwie diabetologicznym benfotiamina podawana w dużych dawkach jest skuteczna w prewencji innych powikłań cukrzycy — retinopatii [18] oraz nefropatii [24].

Wnioski

Zastosowanie benfotiaminy istotnie zmniejsza dolegliwości bólowe związane z cukrzycową polineuropatią obwodową. Brak działań niepożądanych oraz niska toksyczność umożliwiają jej stosowanie w dużej grupie pacjentów z polineuropatią w przebiegu cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

- Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L.: Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
- Szczudlik A., Gryz E.: Neuropatia cukrzycowa. W: Przewlekłe powikłania cukrzycy. Sieradzki J. (red.). *Fund. Diagn. Labor. Kraków* 1998: 139–164.
- Ward J.D.: Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S94–S97.
- Giardino I., Brownlee M.: The biochemical basis of microvascular disease. W: *Textbook of diabetes*. Pickup J.C., Williams G. (red.). Blackwell Science, Oxford 1997; 42.1–42.16.
- Vlassara H.: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S19–S25.
- Cameron N.E., Cotter M.A.: Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S31–S37.
- Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J.: The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S38–S42.
- Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S.: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
- Ward J.D., Tesfaye S.: Pathogenesis of diabetic neuropathy. W: *Textbook of diabetes*. Pickup J.C., Williams G. (red.). Blackwell Science, Oxford 1997; 49.1–49.19.
- Malik R.A.: The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S50–S53.
- Kahn R.: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Autonomic nervous system testing*. *Diabetes Care* 1992; 15 (supl. 3): 1095–1103.
- Straub R.H., Rokitzki L., Schumacher T., Hillmann C., Palitzsch K.D., Scholmerich J.: Patients with type-II diabetes mellitus and neuropathy have no deficiency of vitamins A, E, beta-carotene, B1, B2, B6, B12 and folic acid. *Med. Klin.* 1993; 88: 453–457.
- Stracke H., Hammes H.P., Werkmann D., Mavrakis K., Bitsch I., Netzel M. i wsp.: Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109: 330–336.
- Winkler G., Pal B., Nagybeganyi E., Ory I., Porochnavec M., Kempler P.: Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 220–224.
- Pomero F., Molinar Min A., La Selva M., Allione A., Molinatti G.M., Porta M.: Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol.* 2001; 38: 135–138.
- Stracke H., Lindemann A., Federlin K.: A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 104: 311–316.
- The Diabetes Control and Complications Trial Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q. i wsp.: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003; 9: 294–299.
- La Selva M., Beltramo E., Pagnozzi F., Bena E., Molinatti P.A., Molinatti G.M., Porta M.: Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetologia* 1996; 39: 1263–1268.
- Loew D.: Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 34: 47–50.
- Bitsch R., Wolf M., Moller J., Heuzeroth L., Gruneklee D.: Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann. Nutr. Metab.* 1991; 35: 292–296.
- Greb A., Bitsch R.: Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 36: 216–221.
- Woelk H., Lehl S., Bitsch R., Kopcke W.: Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol and Alcoholism* 1998; 33: 631–638.
- Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N., Battah S., Thornalley P.J.: Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003; 52: 2110–2120.