

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia Budapest,<sup>1</sup>  
 Miskolci Egyetem, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc,<sup>2</sup> Gottsegen György Országos  
 Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest,<sup>3</sup> Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Diabetes Szakrendelés,  
 Budapest,<sup>4</sup> Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest<sup>5</sup>

# Benfotiamin a diabeteses neuropathia kezelésében

Winkler Gábor dr.,<sup>(1,2)</sup> Keresztes Katalin dr.,<sup>(3)</sup> Jermendy György dr.,<sup>(4)</sup> Kempler Péter dr.<sup>(5)</sup>

## Összefoglalás

Napjainkban a benfotiamin a neuropathiás károsodások oki kezelésének egyik alapgyógyszere. Bár mind hatásmechanizmusa, mind klinikai alkalmazási lehetőségei jól körvonalazottak, ismereteink folyamatosan gyarapszanak. A közlemény áttekinti klinikai farmakológiája és biokémiai hatásai főbb jellemzőit, valamint az adásával kapcsolatos újabb kísérletes és klinikai megfigyeléseket. Rámutat, hogy a hatóanyag kedvező mellékhatás-spektruma és sokoldalú alkalmazhatósága folytán indikációs köre várhatóan tovább bővíülhet majd.

■ **Kulcsszavak:** benfotiamin, farmakológia, hatásmechanizmus, kísérletes és klinikai megfigyelések

## Benfotiamine in the therapy of diabetic neuropathy

**Summary:** Today, benfotiamine is one of the basic drugs for the causal treatment of neuropathic lesions. Although both its mechanism of action and its clinical applications are well outlined, our knowledge is constantly growing. The paper reviews the main features of the drugs clinical pharmacology and biochemical effects, and reviews recent experimental and clinical observations. It is pointed out, that the range of indications is expected to expand further due to the favorable side effect spectrum and versatility of the active substance.

■ **Keywords:** benfotiamine, pharmacology, mode of action, experimental and clinical observations

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (Nº2) 69–77. 2021. június

DOI: 10.24121/dh.2021.6

## Rövidítések

**AGE:** vég-glikációs termék (advanced glycemc endproduct); **Akt/PKB:** szerin/treonin kináz; **BFT:** benfotiamin; **COX:** ciklooxygenáz; **DSPN:** diabeteses szenzoros polyneuropathia (diabetic sensory polyneuropathy); **ERK:** extraelluláris szignál regulálta kináz; **FMD:** áramlás mediálta értágulat (flow-mediated dilatation); **hsp:** hő sokkfehérje (heat-shock protein); **iNOS:** indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; **ITT:** klinikai vizsgálatokban a kezelésbe vontak száma (intention-to-treat); **JNK:** Janus-kináz (c-jun-N-terminális kináz); **KGD:** α-ketoglutarát-dehidrogenáz; **KGT:** α-ketoglutarát; **MNSI:** Michigan Neuropathy Screening Instrument; **NAMP:** N-acetil-glükózamin által módosított fehérje (N-acetyl glucosamine-modified protein); **NCV:** idegvezetési sebesség (nerve conduction velocity); **NDS:** neuropathia okozta „fogytékossági” score (neuropathy disability score); **PDH:** piruvát-dehidrogenáz; **PGF2α:** α-iso--prostaglandin-

Közlésre érkezett: 2021. február 8. • Közlésre elfogadva: 2021. április 23.

A levelezésért felelős szerző: Prof. dr. Winkler Gábor

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia  
 1125 Budapest, Diós árok 1–3.  
 E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

F2 $\alpha$ ; **PKC**: proteinkináz C; **PP**: klinikai vizsgálatokban a protokoll előírásait teljesítők (per protocol analysis); **PPP**: pentóz-foszfát-út (pentose phosphate pathway); **ROS**: reaktív oxigénspecies; **SGP**: egygénes polimorfizmus (single gene polymorphism); **TDP**: tiamin-difoszfát; **THTR**: tiamin-transzporter (thiamin transporter); **TK**: transzketoláz; **TPP**: tiamin-pirofoszfát; **TPT**: hőérzetküszöb (thermal perception threshold); **TSS**: neuropathiatünetek alapján számított összpontszám (total symptom score); **VPT**: vibrációs érzetküszöb (vibration perception threshold)

**A**benfotiamin (BFT) hosszú ideje a diabeteses neuropathia (DNP) oki kezelésének egyik alapgyógyszere. Alkalmazásával mérvado nemzetközi<sup>1,2,3</sup> és hazai tapasztalatok<sup>4,5,6</sup> állnak már rendelkezésre. Az utóbbi időben örövendetesen bővültek mind a DNP patogenezisével, mind a BFT használatával kapcsolatos ismeretek, indokoltnak látszik ezért az újabb adatok összefoglalása.

Munkánk nem foglalkozik részletesen a DNP etiológiájával és kóroktanával – e tekintetben utalunk összefoglaló közleményekre<sup>7,8,9,10</sup> –, csak a BFT hatásmechanizmusa tekintetében releváns részletek kiemelésére szorítkozunk.

### *A benfotiamin főbb farmakológiai jellemzői*

A BFT az allitiamin módosított változata. Zsírolékony, szintetikus B<sub>1</sub>-vitamin-származék, prodrog, kémiai természetét tekintve S-benzoiltiamin-O-monofoszfát.<sup>11</sup> A szervezetben felszívódását követően döntő mértékben tiamin-difoszfáttá (TDD) alakul, kis hányada a natív molekula mellett mono- és trifoszfát alakjában is előfordul. Biohasznosulása kedvezőbb a tiamin-hidrokloridénál.<sup>12</sup> Farmakokinetikai vizsgálatok szerint orális bejuttatás esetén maximális plazmaszintje már a bevétele követő 30. percben kialakul.<sup>11</sup> Tengerimalacokon végzett vizsgálat transzdermalis bejuttatással is erőteljes felszívódását mutatta ki.<sup>13</sup>

Orális bejuttatás esetén részben S-benzoiltiaminná alakul, amely az alpmolekulánál gyorsabban jut át a mucosán.<sup>13</sup> Lipidoldékonyága révén a tiamin-hidrokloridénál gyorsabb a vér-neuron határon történő – passzív – diffúziója, valamint gyorsabb a di- és a trifoszfáttá alakulása is. A sejtmembránon történő átjutását a tiaminszármazékokra általában jellemző nyitott tiazol-gyűrű is segíti, a sejtbe jutva a gyűrű záródik, így alakul ki az aktív tiaminvegület.<sup>2,14</sup> További szerkezetmódosulást követően tiamin-pirofoszfáttá (TPP) konvertálódik, e formájában a transzketoláz (TK), valamint

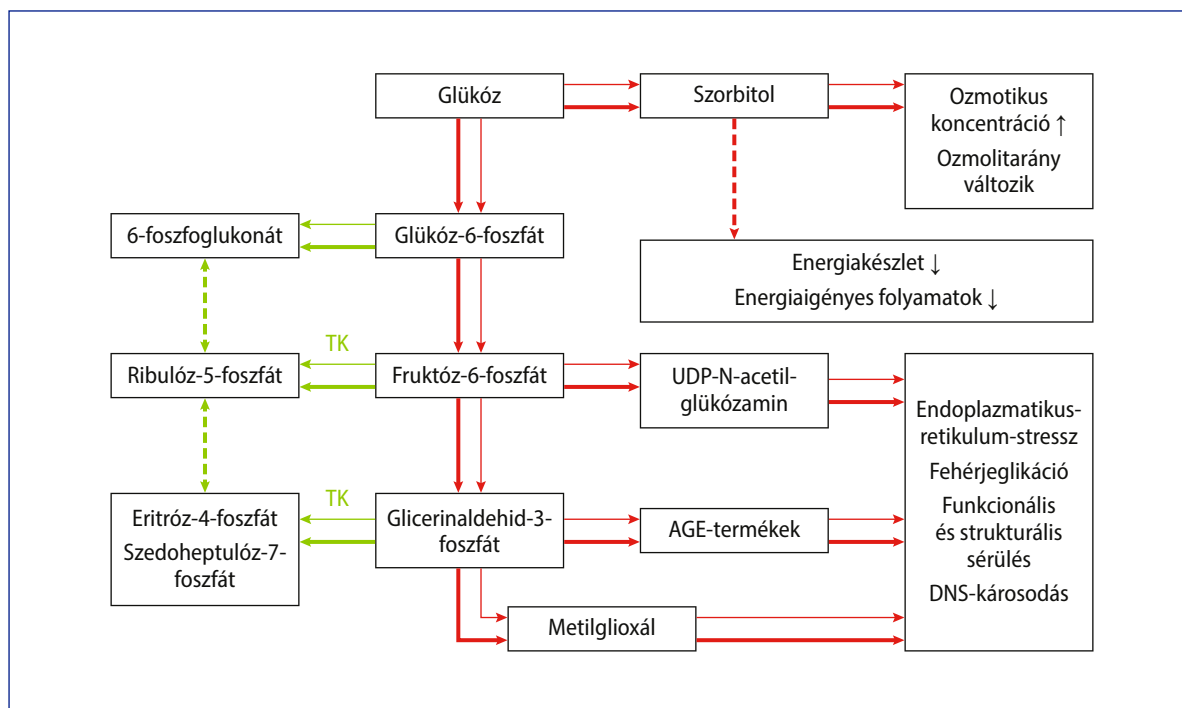
a piruvát-dehidrogenáz (PDH) –  $\alpha$ -ketoglutarát-dehidrogenáz (KGD) komplex kofaktora.<sup>2,3,8</sup>

### *A benfotiamin hatásának biokémiai háttere*

Hyperglykaemia kialakulásakor megnő az ideg- és az endothel-sejtekbe – passzív diffúzióval – bejutó glükóz mennyisége, felgyorsul a glikolízis. A mitokondriális túlműködés a szuperoxid-termelés (ROS: reaktív oxigénspecies) fokozódását eredményezi, ami gátolja a glikolízis egyik kulcsenzimét, a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenázt. Így az e reakciólépést megelőző köztes anyacseretermékek, a gliceraldehid-3-foszfát, a fruktóz-6-foszfát és a glükóz-6-foszfát sejten belüli tartalma megemelkedik. Ez az élettani körülmények között is meglévő, de alacsony aktivitású alternatív – vagy kollaterális – anyagsereutak – a poliol-, a hexóamin- és a diacilglicerol/protein-kináz C (PKC) reakcióút – felerősödéséhez vezet, aminek eredményeként megnő a sejtek ozmollitartalma, előnytelenül változik arányuk, s fokozott mértékben termelődnek vég-glikációs produktumok (AGE). A felgyorsult glikolízis a triózzokká hasadás lépésében keletkező erősen reaktív metilglioxál termelődését is fokozza, ami tovább mélyíti az oxidatív s a következményes nitrozatív és endoplazmaszretikulum-stresszt, majd a DNS-károsodást.<sup>2,3,8,9,14,15,16</sup>

A BFT oxidatív stresszt, szervezeten belüli AGE-képződést mérséklő hatását magas AGE-tartalmú étrend kísérletes alkalmazásakor is igazolták 2-es típusú diabeteses személyeken: a készítmény 3 napi adagolása helyreállította a kezeletlen állapotban az áramlás mediálta hyperaemia vizsgálatával igazolt hyperaemiacsökkenést. Ez a készítmény endotheldiszfunkciót mérséklő természetét támasztja alá.<sup>17</sup>

A kollaterális anyagsereutak tehermentesítését és a kedvezőtlen végtermékek képződésének mérséklését segíti a pentóz-foszfát shunt (*1. ábra*), amellyel a glikolízis során képződő metabolitok több ponton is kapcsolódhatnak. A kapcsolat két legfontosabb enzime, a TK és a már ugyancsak említett KGT-PDH-komplex, mindkettő kofaktora



### 1. ábra. A hyperglykaemiát kísérő alternatív anyagcsere utak és a pentózfoszfát shunt kapcsolata

Jelölések: a vékonyabb piros nyílak a glikolízis és az alternatív anyagcsereutak kapcsolatát jelzik euglykaemia, a vastagon jelzettek hyperglykaemia esetén. A zöld jelzések az alternatív anyagcsere-folyamatokat jelzik élettani (vékony nyílak), illetve hyperglykaemiás körülmények között (vastag nyílak). A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a glikolízis megfordítható reakciólépéseit, a szorbitol–fruktóz-6-foszfát-kapcsolatot, illetve az energiatermelés/felhasználás kapcsolatát nem ábrázoltuk. A szaggatott vonalú jelzések a reakciólépések többirányú kapcsolatára utalnak.

a tiamin-pirofoszfát.<sup>10,15,16</sup> Az utóbb említett enzimkomplex fontos szerepet tölt be a mitokondriális elektrontranszportban is.

A tiamin és származékai az alternatív anyagcsereutak aktivitásának mérséklése mellett experimentális vizsgálatokkal igazoltan további előnyös hatásokkal is rendelkeznek. Megfigyelték pl., hogy tiamin hozzáadása aortaeredetű endothel-sejtkultúrában helyreállította a hyperglykaemia által gátolt von Willebrand-faktor termelődését.<sup>18,19</sup> Igazolódt, hogy AGE-dependens – enzimkoaktivátorként kifejtett – hatása mellett a PKC-aktivitást közvetlenül is gátolni képes és csökkenti a glutation hyperglykaemia indukálta oxidációját.<sup>20</sup> A BFT erőlyes antioxidáns hatását különböző sejtenyészetekben is igazolták.<sup>21,22</sup> Kimutatták továbbá, hogy endothel-sejtkultúrákban gátolja az aldóz-reduktáz génjének expresszióját.<sup>1</sup>

A fentiek alapján kézenfekvőnek látszott, hogy a tiaminbevitel és így a szervezet tiamintartalmának növelése e kulcsenzimek – elsősorban a TK – aktivitásának fokozódását eredményezheti.<sup>23</sup> Méréstechnikai okokból azonban korábbi vizsgálatok ellentétes eredményekre vezettek. Fontosabb volt ezért azonos technikával vizsgálva annak összehasonlítása, hogy a tiamin alapvegyület és a BFT orális bevitel hogyan befolyásolja az enzimaktivitást. Brownlee és mtsai azt találták, hogy tiamin adásával a TK-aktivitás fokozódása 25%-os volt, ezzel szemben a BFT nagyobb, kb. 250%-os növekedést eredményezett. Ez az adat a BFT eredményesebb alkalmazhatóságára hívta fel a figyelmet.<sup>24</sup>

A BFT hatékonyságának ismeretében időről időre felmerülő kérdés, hogy kimutatható-e tiaminhiány cukorbetegségeken. A klinikai megfigyelések ellentmondóak, nem utolsósorban a TK aktivitásával kapcsolatos metodikai-méréstechnikai

problémákból eredően. Felmerült az a lehetőség is, hogy a meglévő enzimaktivitást a tiamin-transzporterek (THTR-1 és -2) fokozott termelődése maszkírozottá teszi, azaz az enzimaktivitás megtartott, de metodikai korlátok folytán a ténylegesen alacsonyabb TK-hatás mérhető. Mindazonáltal, több megfigyelés támasztja alá a meglévő tiaminszintnek a szükséglettől való elmaradását, ami alapján a diabetes relatív tiaminhiányos állapotnak tekinthető.<sup>2</sup>

### **Kísérletes megfigyelések benfotiamin alkalmazásával**

A BFT nem diabeteses és diabeteses patkányok idegsejtjeiben egyaránt mérsékelte a gyulladásos (10–300 mg/kg adagban), illetve az egyéb eredetű nociceptív károsodást (75–300 mg/kg dózisban). Csökkentette gyulladásos mediátorok (az iNOS indukálta NO, a ciklooxygenáz [COX]-2, a hőszokkfehérje [hsp]-70, a tumor necrosis faktor [TNF]- $\alpha$ , az interleukin [IL]-6) képződését, fokozta a gyulladáscsökkentő IL-10 termelődését. Megfigyelték az inzulinreceptor jelátvitelét erősítő tulajdonságát is: gátolta az extracelluláris szignál regulálta kináz (ERK)-1 és -2, a c-Jun N-terminális kináz (JNK) és a szerin/treonin proteinkináz (Akt/PKB) rendellenes foszforilációját. Ez utóbbiak segítségével érvényesül NO-képződést visszaszorító hatása is.<sup>2</sup> Leírták további jelátviteli utakban – NF- $\kappa$ B reakciót, VEGF szignálátvitel – játszott szerepét is, ami hozzájárul(hat) neuroprotektív természetéhez.<sup>3,10</sup>

Streptozotocinnal kiváltott diabetesben, egerekben, 14 napos nagy dózissal (100 mg/kg intraperitoneális) BFT-adás kivédte a kezeletlen állatokon kialakuló szívizom-diszfunkció (a contractilitas csökkenése) kialakulását.<sup>25</sup> Egy másik vizsgálatban, streptozotocinnal létrehozott 1-es típusú diabeteses, illetve leptinreceptor-mutáns 2-es típusú diabeteses egerekben 70 mg/kg/nap dózisban adott BFT megelőzte a bal kamra végdiastolés nyomásának emelkedését, s mérsékelte a kialakuló szisztolés és diastolés diszfunkciót.<sup>26</sup>

Egy újabb vizsgálatban azt tanulmányozták, kivédi-e a két héten át alkalmazott orális BFT-előkezelés az isoproterenol ismételt subcutan adásával kiváltott szívizomkárosodást patkányokban. Isoproterenol adására emelkedett a szívizomkárosodás (CK-MB, a troponin-I szintje), az oxidatív stressz vizsgált mutatóinak (NADPH-oxidáz, malondialdehid-tartalom), valamint a gyulladásos folyamat markereinek (PKC, NF- $\kappa$ B, metalloproteináz-9

szintje) értéke, csökkent az endogén antioxidáns védelmet biztosító enzimek (glutathion-peroxidáz, szuperoxid-dizmutáz) szintje. Emelkedtek az apoptosist jelző mutatók is (kaspáz-8, p53). Az isoproterenol adását megelőzően és azt követően adott BFT szignifikánsan mérsékelte a szívizomkárosodást jelző enzimek szintjét, valamint a gyulladás és az apoptosist mutatóit.<sup>27</sup>

A BFT gyulladáscsökkentő és apoptosist gátló hatását lipopoliszacharid által aktivált microglia (BV-2)-sejtkultúrában is igazolták. Az aktivált microglia gyulladást generál, szuperoxidanion és NO fokozott képződéséhez vezet. BFT adása növelte a sejtek antioxidánskészletét, a kataláz, a szuperoxid-dizmutáz és a glutathion mennyiségét, ami a gyulladás és az NO-képződés csökkenését eredményezte.<sup>22</sup>

Egy ex vivo vizsgálatban azt találták, hogy a tiamin és a BFT gátolja daganatsejt-kultúrákban a piruvát-dehidrogenáz-kináz overexpresszióját. Ez az enzim a PDH foszforilálásával inaktíválja annak működését, ami mitokondriumkárosodáshoz és annak eredményeként a sejtek pusztulásához vezet. Képződésének visszaszorítása a PDH-aktivitás megtartását eredményezi és segíti a sejtek túlélését. Különböző egér xenograft daganatsejt-kultúrákban vizsgálták tiamin, sulbutiamin – egy másik lipofil tiaminszármazék – és BFT adásának intracelluláris tiamin-, TPP-tartalomra és apoptosisa gyakorolt hatását. Azt találták, hogy BFT adására emelkedett a sejtek tiamin- és TPP-tartalma, valamint csökkent az apoptosisa. A sulbutiamin hasonló hatását nem lehetett igazolni. Adataik alapján a BFT gátolta a vizsgált tumorok növekedését és ezt a PDH-kinázra gyakorolt gátlással hozzák összefüggésbe. Ez idő szerint nem tisztázott, hogy hasonló hatással in vivo is számolhatunk-e.<sup>28</sup>

### **Transzketoláz-polimorfizmusok potenciális szerepe a neuropathia kialakulásában**

A genetikai vizsgálatok szélesebb körű elterjedésével tanulmányozhatóvá vált az a korábbi feltételezés, miszerint a TK-polimorfizmusok befolyásolhatják a hyperglykaemiát kísérő alternatív anyagcsereutak tehermentesítését szolgáló pentózfoszfát shunt aktivitását és így, közvetve, neuropathiás károsodások kialakulását. Egy előzetes vizsgálatban a 3-as kromoszómán elhelyezkedő TK-gén 76 olyan polimorfizmusát találták (single gene polymorphism: SGP), amelyek minor allél gyakorisága  $\leq 0,2$ .



Ziegler és mtsai a korábban feltérképezettek közül 13 genotípus és a neuropathiás szövödmények kapcsolatát tanulmányozták. Megvizsgálták a genotípusok és a neuropathia okozta panaszok (totál symptom score [TSS], neuropathia okozta károsodást jelző mérőszám [NDS]), valamint klinikai jellemzők (nervus medianuson, ulnarison és peroneuson mért idegvezetési sebesség [NCV], a vibrációs érzésküszöb [VPT], a hőérzetküszöb [TPT]) és a szérumban metilglioxáltartalma kapcsolatát a Német Diabetes Vizsgálatba vont 538 (165 T1DM-es, 373 T2DM-es), legalább egyéves ismert diabetestartamú személy esetében.

Azt találták, hogy a TSS az rs7648309, az rs2255988, valamint az rs7633966, a motoros idegvezetési sebesség az rs7648309 polimorfizmussal mutatott szignifikáns ( $p < 0,01$ ) összefüggést. A hidegérzetküszöb az rs11130362 és az rs7648309, a melegérzetküszöb az rs62255988 és az rs7648309 polimorfizmussal mutatott hasonló kapcsolatot. Ez a vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy a TK-aktivitás a különböző génkonstellációk függvényében változhat, ami szerepet játszhat a neuropathia megjelenésének időbeli viszonyaiban és talán a károsodások mértékében is.<sup>29</sup>

### Benfotiamin nemzetközi klinikai vizsgálatokban

A BFT hatékonyságára vonatkozó első kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban három hét elteltével értékelték a benfotiamin-B-vitamin komplex formájában alkalmazott napi 320 mg benfotiamin hatását.<sup>10</sup> A benfotiamin-B<sub>6</sub>-B<sub>12</sub>-vitamin komplex mind a fájdalomérzés ( $p < 0,01$ ), mind pedig az egyéb érzékszavarok tekintetében ( $p < 0,05$ ) szignifikáns mértékű javulást eredményezett a placebót szedőkhöz képest. A gyógyszerrel kezelt csoportban a vibrációs küszöb is jelentősen javult a placebo-csoportéhoz viszonyítva.

Ezt követően Stracke és mtsai bizonyították a benfotiamin-cyanocobalamin-pyridoxin kombináció hatékonyságát 3 hónapos, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat során. A gyógyszerrel kezelt csoportban a betegek az első két héten napi 320 mg, ezt követően 10 héten keresztül napi 120 mg benfotiamint kaptak. A neuropathiás deficit objektív mutatói közül a vibrációs küszöb mellett a n. peroneus és a n. medianus vezetési sebességét is meghatározták. A gyógyszerrel kezelt betegeket a vizsgálat kezdetétől számított 12 hónap múlva is utánvizsgálták. A gyógyszeres csoportban a vibrációs küszöb a felső és az alsó végtagon egyaránt közel 30%-kal javult, ezzel szemben a placebo-csoportban az alsó és felső végtagon is

romlás következett be, ami az alsó végtag esetében jelentős fokú (32%-os) volt. A n. peroneus vezetési sebessége a gyógyszerrel kezelt betegekben 1,1 m/s-mal nőtt, ezzel szemben a placebo-csoportban 2,8 m/s-mal csökkent ( $p = 0,006$ ). A 12 hónapos követés során a terápiás hatás hosszú távon is kedvezőnek bizonyult, amit elsősorban a n. peroneus vezetési sebességének tartós javulása mutatott. A kezelés során mellékhatás nem fordult elő.<sup>10</sup>

Az önmagában adott benfotiamin hatékonyságát a diabeteses polyneuropathia kezelésében elsőként a BEDIP (Benfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy) vizsgálat igazolta. A 3 hetes, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált pilot vizsgálatba bevont 40 beteg közül húszan napi  $4 \times 100$  mg benfotiamint, a további húsz beteg placebót kapott.<sup>30,31</sup> Az idegrendszeri szövödmény alakulását a szubjektív panaszok mellett az objektív neurológiai tüneteket is magába foglaló Katzenwadel-féle pontrendszer, a vibrációs küszöbérték, valamint a kezelőorvos és a beteg saját megítélése alapján is meghatározták.<sup>30</sup>

A Katzenwadel-féle pontrendszer öt tényező – motoros idegműködés, fájdalom, szenzoros funkció, koordinációs képesség és az alsó végtagi reflexek – aktuális állapotát 0-1-2 ponttal értékeli. A legkedvezőbb helyzetet a 0, a legkedvezőtlenebb állapotot 10 pont jelzi.

E score-rendszer értékelésével azt találták, hogy a neuropathia összpontszáma a gyógyszerrel kezelt betegekben jelentősen javult a placebót szedőkhöz képest ( $p = 0,02$ ), ezen belül a fájdalom enyhülése volt a legkifejezettebb ( $p = 0,04$ ). A benfotiaminnal kezelték közül a placebót kapó csoportéhoz képest többen ítélték meg úgy a vizsgálat végén, hogy állapotuk javult (a két csoport közötti összevetés:  $p = 0,05$ ). A HbA<sub>1c</sub>-érték mindkét csoportban hasonló mértékben javult, így a benfotiaminnal kezelt betegekben tapasztalt kedvező változás ebben a vizsgálatban sem magyarázható önmagában a szénhidrát-anyagcsere javulásával.

Az eddigi legnagyobb esetszámú vizsgálat Stracke és mtsai nevéhez fűződik.<sup>6</sup> E 3. fázis besorolású, kettős vak, placebo-kontrollos, hathetes, követéses tanulmányba 165, distalis szimmetrikus neuropathiában szenvedő 1-es, illetve 2-es típusú diabeteses személyt vontak be. A vizsgálat az angol megnevezésből képezett betűszóval BENDIP

tanulmány néven vált ismertté (BENfotiamine in Diabetic Polyneuropathy).<sup>31,32</sup>

A kimosási periódust követően a vizsgálatba vonásra alkalmas 133 személyt három kezelési ágra osztották. Az elsőben napi  $3 \times 200$  mg (intention to treat [ITT] betegszám: 47, a per protokoll [PP] elemzésben részt vevők száma: 43), a másodikban napi  $3 \times 100$  mg benfotiamint (N: 45/42), a harmadikban placebót adtak (N: 41/39). Bevonáskor, valamint a 6. hét végén meghatározták az ún. neuropathia súlyosságát tükröző pontszámot (Neuropathy Symptom Score: NSS). Az elemzést a teljes csoportra (ITT) és a protokoll szerinti programot befejezettek (PP) vonatkozóan is elvégezték. A PP elemzésben a napi 600 mg benfotiamint kapók körében az NSS a placebo-ágon lévőkhöz képest szignifikáns mértékben ( $p < 0,05$ ) javult. Az NSS javulása ITT elemzés szerint a szignifikancia határán volt, de kismértékben elmaradt attól ( $p < 0,055$ ). Kisebb mértékű, de a statisztikai erőt el nem érő javulás volt kimutatható napi 300 mg benfotiamin alkalmazásakor is.<sup>30</sup>

*Stirban* és mtsai kis esetszáma ( $n=22$ ), 12 hónapos, randomizált, placebokontrollos, párhuzamos csoportú, T1- és T2DM-es személyek bevonásával folytatott vizsgálatot végeztek benfotiamin alkalmazásával. Az aktív ágon az első 3 hónapban napi 600, ezt követően napi 300 mg benfotiamint adtak. A vizsgálat kezdetén, majd a 3., 6. és 12. hónapban a Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) és kérdőív (MNSIq) segítségével vizsgálták a neuropathiás tünetek, a mért paraméterek és a betegek közérzetének javulását. Azt találták, hogy a 6. havi ellenőrzéskor az aktív ágon a placebót kapó csoportéhoz képest az MNSIq kérdőív átlagos score-értéke szignifikáns mértékben csökkent ( $-1,64 \pm 0,30$ ,  $p=0,036$ ). A két csoport közötti különbség a 12. hónap végén is kimutatható volt, de statisztikai erő nem volt igazolható. Más mutatókban nem volt különbség megerősíthető. A vizsgálatot nem részletezett technikai körülményekből eredően nem folytatták, így a szerzők is előzetes, „pilot” tanulmányként értékelik. A vizsgálat így is a benfotiamin kedvező hatását támasztja alá, a két csoport közötti statisztikai különbség elmaradását a vizsgálók a kis mintaszámmal magyarázzák.<sup>33</sup>

Nem igazolta benfotiamin 24 hónapon keresztül napi 300 mg-os adagban történő alkalmazásának a perifériás idegműködésre és szulbilis gyulladásos paraméterekre gyakorolt előnyös hatását egy norvég multicentrikus, placebokontrollos,

randomizált párhuzamos csoportú vizsgálat.<sup>34</sup> A tanulmánnyal kapcsolatban megjelent kritika azonban számos ponton megkérdőjelezte a vizsgálat tervezését és értékelését. Így azt, hogy nem volt előzetesen definiálva „a kóros idegvezetési sebesség” fogalma – aminek a későbbi értékelés szempontjából van jelentősége –, nem közölték az ITT szerinti eredményeket – ami a per protokoll analízis egyfajta megerősítésére szolgálna –, valamint hogy a vizsgálatba bevont személyeken nem volt kezdeti „gyulladás” igazolható, így a szulbilis paraméterek változása nem is volt előre várható.<sup>35</sup>

Folyamatban van egy újabb, 12 hónaposra tervezett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat is, amelyet szenzoros poyneuropathiában szenvedő T2DM-es személyeken indítottak. Célja a benfotiamin idegvezetési sebességet, panaszokat és klinikai tüneteket, valamint a morfológiai viszonyokat elemző hatásának felmérése (BOND: Effects of treatment with benfotiamine on morphometric, neurophysiological and clinical measures in type 2 diabetes patients with mild to moderate symptomatic DSPN).<sup>31</sup>

*Serhiyenko* és mtsai autonóm cardialis neuropathiával szövődött diabetesben szenvedő személyeken ( $n=32$ ) vizsgálták 3 hónapon keresztül a benfotiamin hatékonyságát. A résztvevőket két csoportra osztották. Az aktív csoportban a standard, normoglykaemiára törekvő kezelés mellett napi 300 mg benfotiamint adtak ( $n=17$ ), míg a kontrollcsoportban kiegészítő gyógyszeres kezelés nélkül az addigi diabetesterápiát folytatták ( $n=15$ ). Elemezték a szívfrekvencia-variabilitás, a korrigált QT távolság, a QT-diszperzió és a QRS-T szög alakulását. Azt találták, hogy a benfotiamint kapó csoportban javul a szívfrekvencia-variabilitás magas frekvenciájú összetevője, csökken a korrigált QT idő és mérséklődik a QT-diszperzió.<sup>32</sup>

Egy kettős vak, keresztezett, placebokontrollos vizsgálatban benfotiaminnak a pp. áramlás mediálta vazodilatációra (flow-mediated dilatation: FMD) gyakorolt hatását tanulmányozták 36, 56 (44–69) éves, 7 (1–22) év ismert diabetestartamú, 30 (23–42)  $\text{kg/m}^2$  testtömegindexű 2-es típusú diabeteses személy bevonásával. PP analízis szerint 31 fő adatai voltak értékelhetők.

A tanulmány elkezdésekor 6 héten át BFT-t adtak 900 mg/nap adagban. Ezt 6 hetes kimosási periódus, majd 6 hetes placeboszakasz követte. A követés kezdetén és minden periódus befejezésekor éhomra, valamint vegyes összetételű, fix szénhidráttartalmú étkezést követően 2, 4 és 6 órával mérték

az FMD-értéket, elemezték a nyugalmi állapotban rögzített NSS-t és a neuropathia okozta korlátozottság mértékét (neuropathy disability score: NDS). Az egész csoport vonatkozásában nem sikerült a benfotiamin hatását igazolni, azon alcsoporthoz azonban, ahol a kezdeti nyugalmi FMD-érték a legkifejezettebb károsodást mutatta, benfotiamin adása kedvező hatásúnak bizonyult. A neuropathia vizsgált mutatói nem változtak. Az értékelést nehezítette, hogy az áramlás mediálta dilatáció már a vizsgálat kezdetén is kifejezetten károsodott volt, így az éhomi és a pp. állapotban mért érték a csoport egészét tekintve érdemben nem különbözött egymástól. A várt eredmény elmaradását a vizsgálat rövid, 6 hetes tartama is magyarázhatta.<sup>36</sup>

Érdekes, az eddig ismert anyagszere-vonatkozású hatásoktól eltérő megfigyelésről számoltak be Schupp és mtsai. Azt találták, hogy a benfotiamin eredményesnek bizonyult hemodializált betegek fokozott genomikus kockázatának csökkentésében. Ismert, hogy veseelégtelenségben az uraemiás toxinok fölszaporodása elősegíti az AGE-produktumok fokozott termelődését, ami DNS-károsodások kialakulásának kockázatával jár.

A Würzburgi Vesecentrumban kezelt, hemodialízisre szoruló személyek körében először 12 hetes pilot vizsgálatot végeztek. 15,  $63,0 \pm 4,2$  éves,  $5,7 \pm 1,3$  éve vesepestlő kezelésre szoruló, stabil állapotú személynek (9 férfi, 6 nő, közöttük 5 cukorbeteg) 6 héten keresztül napi 300 mg benfotiamint adtak, amit a második 6 héten 450 mg-ra emeltek. A vizsgálat előtt és az egyes periódusok végén perifériás vérből lymphocytákat szeparáltak, ezekből sejtkultúrát készítettek és micronucleusfrekvencia-tesztben vizsgálták kromoszómatorések, illetve más magkárosodások jelenlétét. A kedvező eredmény nyomán 23 másik személyen egyszer vak, placebokontrollos megfigyelést indítottak. 15 személy napi 600 mg benfotiamint kapott, míg 8 személynek placebót adtak. A két csoport átlagos életkora és életkori határai, valamint a dialízis átlagos tartama összevethető volt. Tíz éven belül előfordult daganatos betegség, illetve 2 hónapon belül lezajlott vírusfertőzés kizáró bevonási feltétel volt.

A benfotiamint kapók között a micronucleusfrekvencia kis csökkenését észlelték, míg a placebo-csoportban az érték a kiindulásihoz képest nem változott. Az aktív csoportban emelkedett a szérum tiamintartalma és a TK-aktivitás, az AGE-tartalom azonban érdemben nem változott. A TK-tartalom és a micronucleuskárosodás közötti negatív korreláció, illetve a változatlan AGE-tartalom

alapján a hatás az antioxidáns védelem erősödésével magyarázható. Ismert, hogy a PPP a redukált NADP(H) fokozott képződését eredményezi, ami antioxidáns természetű. A TK-aktivitás és ezen keresztül a pentóz-foszfát-út aktivitásának fokozódása tehát a sejtek antioxidáns védelmét erősíti.<sup>37</sup>

Korábbi vizsgálatok azon megfigyelései alapján, miszerint Alzheimer-kórban szenvedők szérumának tiamin-difoszfát (TDP)-szintje és a TDP-dependens enzimek aktivitása csökkent, vizsgálták benfotiamin e betegségben történő alkalmazásának hatását is. Egy singapore-i munkacsoport 5 igazolt Alzheimer-kóros beteg esetében alkalmazott napi 300 mg benfotiamint 18 hónapon keresztül. A kezelés kezdetén és a 18. hónap végén értékelték az érintettek kognitív funkciójának változását, továbbá speciális PET-technikával (Pittsburgh compound B-PET) vizsgálták a  $\beta$ -amiloid-lerakódást. Azt találták, hogy a Minimental Status Examination (MMSE) teszt score-értéke a kezelés végére 3,2 ponttal javult, ami függetlennek bizonyult az amiloidtartalom változásától. A kedvező eredmény hátterében az agyi inzulinrezisztencia („III-as típusú diabetes”) mérséklődését, az energiatermelő folyamatok kedvező változását valószínűsítik. E kezelés tényleges eredményességének megítéléséhez azonban még nagyobb esetszámu megfigyelések szükségesek.<sup>38</sup>

Több megfigyelés igazolta benfotiamin és az antioxidáns hatású alfa-liponsav klinikai körülmények között is alátámasztható szinergista hatását. Kis esetszáma ellenére a hatásmechanizmust megerősítő biokémiai paraméterekre alapozott megállapításaival figyelmet érdemel Brownlee munkacsoportjának vizsgálata.<sup>1,31</sup>

Kilenc, proliferatív retinopathiától, microalbuminuriától, diabeteses neuropathiától, illetve kardiovaszkuláris betegségtől mentes 1-es típusú diabeteses személyen (diabetestartam 0–15 év) és illesztett kontrollokon vizsgálták 4 heti benfotiamin ( $2 \times 300$  mg) és lassú hatóanyag-felszabadulású alfa-liponsav ( $2 \times 600$  mg) hatását. Az inzulinon és az elemzett gyógyszereken kívül más készítmény egyidejű szedése, valamint a dohányzás kizáró ok volt. A 0., 15. és 28. napon keringő monocitákban meghatározták az angiopoietin-2 szintjét – amely az intracelluláris metilglükoxál-termelés markereként használt –, az N-acetil-glükózamin által módosított fehérje (NAMP) mennyiségét – ami a hexózaminút aktivitásának markere –, valamint a 8-iso-prostaglandin-F $2\alpha$ -t (PGF $2\alpha$ ), ami a prosztaciklinaktivitás indirekt mutatója. Az eredményeket a készítmények korábbi monoterápiás alkalmazásakor nyert

mutatókkal vetették össze. Azt találták, hogy az 1-es típusú diabetesben emelkedett angiopoietin-2-szint már két heti kombinált kezelés eredményeként normalizálódott ( $2,416 \pm 312$  vs.  $1,062 \pm 176$  pg/ml, átlag  $\pm$  SEM), s a kontrollokéhoz képest 2,8-szorosan emelkedett NAMP szintje is 40%-kal mérséklődött. A kombinált kezelés 4. hetében az emelkedett PGF2 $\alpha$ -szint is rendeződött.<sup>1</sup> Ez a vizsgálat meggyőzően igazolja a két készítmény egymás hatásának erősítését.

### Konklúzió és terápiás perspektíva

Az áttekintett adatok meggyőzően szemléltetik a benfotiamin diabeteses és alkoholos polyneuropathián

túlmutató, sokoldalú klinikai hatékonyságát, a glükóz-anyagcsere és a sejtek energiatermelő folyamatainak befolyásolásával az idegkárosodások mérséklésében/megszüntetésében, valamint a neuroregenerációban betöltött szerepét. Éppen ezért meglepő, hogy mindmáig csak viszonylag kisszámú nemzetközi klinikai vizsgálat eredménye áll rendelkezésre a szer hatékonyságát illetően.<sup>39</sup>

A készítmény jó tolerálhatósága és kedvező mellékhatás-spektruma is indokolja a jelenleginél szélesebb körű használatát. Igen valószínű, hogy már a közeljövőben a készítmény klinikai javallatköre szélesedni fog, miként a jelenleg szokásosan alkalmazott napi dózis növekedése is várható.

#### Irodalom

- Du X, Edelstein D, Brownlee M: Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(7): 1930-1932. DOI: 10.1007/s00125-008-1100-2
- Serhiyenko V, Hotsko M, Snitynska O, Serhiyenko A: Benfotiamine and type 2 diabetes mellitus. *MOJ Public Health* 2018; 7(1): 00200. DOI: 10.15406/mojph.2018.07.00200
- Raj V, Ojha S, Howarth FC, Belur PD, Subramanya SB: Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3261-3273. DOI: 10.26355/eurrev\_201805\_15089
- Winkler G: Benfotiamin a hazai diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2006; 14(Suppl. 3): 17-22.
- Kempler P: A neuropathiák kezelése. *Orv Hetil* 2010; 151(2): 62-65.
- Várkonyi T, Körei A, Putz Zs, Martos T, Keresztes K, Lengyel Cs, et al.: Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med* 2017; 108(5): 419-437. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05257-0
- Winkler G, Kempler P: Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. *Diabetologia Hungarica* 2021; 29: 21-31. DOI: 10.24121/dh.2021.2
- Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al.: Understanding diabetic neuropathy: focus on oxidative stress. *Oxidative Med Cell Longevity* 2020; article ID 9524635, pp. 1-13. DOI: 10.1155/2020/9524635
- Mizukami H, Osonoi S: Collateral glucose-utilizing pathway in diabetic polyneuropathy. *Intern J Mol Sci* 2021; 22: 94. DOI: 10.3390/ijms22010094
- Kempler P, Várkonyi T (szerk.): *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zaphir Press Kiadó, Budapest, 2012.
- Volvert M-L, Seyen S, Piette M, Evrard B, Gangolf M, Plumier J-C, et al.: Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol* 2008; 8: 10. DOI: 10.1186/1471-2210-8-10
- Xie F, Cheng Z, Li S, Liu X, Guo X, Yu P, et al.: Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(6): 688-695. DOI: 10.1002/jcph.261
- Zhu Z, Varadi Gy, Carter SG: Pharmacokinetics of the transdermal delivery of benfotiamine. *Acta Diabetol* 2016; 53(2): 317-322. DOI: 10.1007/s00592-015-0776-2
- Ge T, Yang J, Zhou S, Wang Y, Li Y, Tong X: The role of pentose phosphat pathway in diabetes and cancer. *Front Endocrinol* 2020; 11: 365. DOI: 10.3389/fendo.2020.00365
- Mann RH: Thiamine deficiency and diabetic polyneuropathy. *Natural Med J* 2018; 10(11): 1-16. <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2018-11/thiamine-deficiency-and-diabetic-polyneuropathy>
- Wilkinson HC, Dalby PA: Novel insights into transketolase activation by cofactor binding identifies two native species subpopulation. *Scientific Reports* 2019; 9: article No 16116. DOI: 10.1038/s41598-019-52647-y
- Stirban AO, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstman T, Götting C, et al.: Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation endproducts in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2064-2071. DOI: 10.2337/dc06-0531
- Ascher E, Gade PV, Hingorani A, Puthukkeril S, Kallakuri S, Scheinman M, et al.: Thiamine reverses hyperlycaemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery* 2001; 130(5): 851-858. DOI: 10.1067/msy.2001.117194
- Beltramo E, Berrone E, Trallo S, Porta M: Effects of befortiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in prevention of diabetic complications. *Acta Diabetol* 2008; 45: article No 131. DOI: 10.1007/s00592-008-0042-y
- Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, Solairaj P, Thangathirupathi A: The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacological Res* 2010; 61(6): 482-488. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.02.008
- Schmid U, Stopper H, Heidland A, Schupp N: Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage in vitro. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(5): 371-377. DOI: 10.1002/dmrr.860
- Bozic I, Savic D, Stevanovic I, Pekovic S, Nedeljkovic N, Lavrnja I: Benfotiamine upregulates antioxidative system in activated BV-2 microglia cells. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 361. DOI: 10.3389/fncel.2015.00351
- Taylor AJ, Talwar D, Lee SJ, Cox L, Mayxay M, Newton PM: Comparison of thiamin diphosphate high-performance liquid chromatography and erythrocytes transketolase assays for evaluating thiamin status in malaria patients without beriberi. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(6): 2600-2604. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0479
- Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- Ceylan-Isik AF, Wu S, Li Q, Li S-Y, Ren J: High-dose benfotiamine rescues cardiomyocytes dysfunction in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 2006; 100: 150-156. DOI: 10.1152/japplphysiol.00988.2005



26. Katare RG, Caporali A, Oikawa A, Meloni M, Emanuelli C, Madeddu P: Vitamine B1 analog benfotiamine prevents diabetes-induced diastolic dysfunction and heart failure through Akt/Pim-1 mediated survival pathway. *Circ Heart Fail* 2010; 3(2): 294-305. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903450
27. Ahmed LA, Hassan OF, Galai O, Mansour DF, El-Khatib A: Beneficial effects of benfotiamine, a NADPH oxidase inhibitor, in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Plos One* 2020; 15(5): e0232413. DOI: 10.1371/journal.pone.0232413
28. Jonus HC, Byrnes CC, Kim J, Valle ML, Bartlett MG, Said HM, et al.: Thiamine mimetics sulbutiamine and benfotiamine as a nutraceutical approach to anticancer therapy. *Biomed Pharmacother* 2020; 121: 1096-1048. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109648
29. Ziegler D, Schleicher E, Strom A, Knebel B, Fleming T, Nawroth P, et al.: Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(4). DOI: 10.1002/dmrr.2811
30. Stracke J, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(10): 600-605. DOI: 10.1055/s-2008-1065351
31. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, et al.: Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2020. (online ahead of print) DOI: 10.1111/jdi.13401
32. Serhiyenko VA, Segin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA: The potential role of benfotiamine in the treatment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)* 2013; 16(3): 257-264. DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205276
33. Stirban AO, Zeller-Stefan H, Schumacher J, Gaus W, Ziegler D, Schuerholz T, et al.: Treatment with benfotiamine in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group pilot study over 12 months. *J Diab Compl* 2020; 34(12): 107757. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107757
34. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, Nilsen KB, Sveen KA, Seljelot I, et al.: The effect of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes. A 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2012; 35(5): 1095-1097. DOI: 10.2337/dc11-1895
35. Ziegler D, Tesfaye S, Kempler P: Comment on Fraser, et al.: The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2012; 35(11): e79. DOI: 10.2337/dc12-0817
36. Stirban A, Pop A, Tschöpe D: A randomized, double-blind, crossover placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in type 2 diabetes. Short report. *Diabetic Med* 2013; 30(10): 1204-1208. DOI: 10.1111/dme.12240
37. Schupp N, Dette EM, Schmid U, Bahner U, Winkler M, Heldland A, et al.: Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 378(3): 283-291. DOI: 10.1007/s00210-008-0310-y
38. Pan X, Chen Z, Fei G, Pan S, Bao W, Ren S, et al.: Long-term cognitive improvement after benfotiamine administration in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2016; 32(6): 591-596. DOI: 10.1007/s12264-016-0067-0
39. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, et al.: Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub3