

И.А. СТРОКОВ,
К.И. СТРОКОВ,
А.С. АМЕТОВ,
Л.Т. АХМЕТЖАНОВА
ММА им. И.М.Сеченова,
РМАПО, Москва

Таблетированная форма α -липоевой кислоты в лечении диабетической полиневропатии

Дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН) – самый распространенный вариант диабетической невропатии, который выявляется в России более чем у 50% больных сахарным диабетом (СД), что определяет внимание к этому позднему осложнению СД со стороны эндокринологов и неврологов (1, 4).

Неуклонная гибель волокон периферических нервов при плохом контроле СД приводит к нарушениям чувствительности, в первую очередь болевой, температурной и вибрационной, развитию слабости мышц стопы и голени, снижению рефлексов и развитием на поздних стадиях заболевания язв стоп и пальцев (6). Известно, что основная масса не травматических ампутаций конечностей связана с диабетической стопой. Поражение соматических и автономных нервных волокон с развитием болевого синдрома, двигательного дефекта, ортостатической гипотонии у больных с ДПН сопровождается снижением трудоспособности, ухудшением качества жизни и увеличением смертности.

Диагностика ДПН базируется на выявлении позитивной невро-

патической симптоматики (боли, жжения, онемения, парестезий), негативной невропатической симптоматики, т.е. неврологического дефицита (снижение чувствительности, рефлексов, силы мышц), результатах электромиографического исследования (амплитуда потенциалов и скорость проведения возбуждения при стимуляции чувствительных и двигательных нервов) и выявлении нарушений variability сердечного ритма (исследование R-R интервалов). При этом следует учитывать, что неприятные ощущения больных (позитивная невропатическая симптоматика) не отражают степень поражения периферических нервов. У некоторых больных с выраженным неврологическим дефицитом и изменениями при электрофизиологическом обследовании позитивной невропатической симптоматики может вообще не быть.

Основной причиной развития поражения периферических нервов является гипергликемия, причем, хотя многие исследователи считают, что она должна быть длительной для формирования ДПН, уменьшение содержания тонких волокон при биопсии кожи выявляется уже на стадии нару-

шения толерантности к глюкозе. По современным представлениям, ведущим механизмом поражения волокон периферических нервов и других клеточных структур (клетки сетчатки, почек, эндотелия, нейроны головного мозга) является воздействие оксидативного стресса, который связан с большим количеством свободных радикалов, образующихся при гипергликемии и слабостью антиоксидантной защитной системы организма больных СД, что приводит не только к развитию патологии клеток, но и к нарушению обмена глюкозы (12, 18). Нарушение функции митохондрий из-за действия супероксида с активацией особых полимераз (PARP), реагирующих на разрушение митохондриальной ДНК, блокирует нормальную утилизацию глюкозы, что в определенной степени подтверждается ассоциацией сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной супероксиддисмутазы и гена PARP (2, 23, 29). При исследовании состояния при СД сосудов микроциркуляторного русла, в том числе эндоневральных, выявляется утолщение их стенок, реологические нарушения (снижение скорости кровотока, обеднение кровонаполнения сосудов с прерывистым кровотоком, большое число сладж-феноменов, нарушение проницаемости стенок сосудов с экстравазацией плазмы). На этом фоне при биопсии икроного нерва у больных СД выявляется гибель нервных волокон, что и определяет появление

Исследование биодоступности препарата Тиоктацид БВ на здоровых добровольцах показало, что при его применении значительно уменьшается индивидуальная и групповая вариабельность максимально достигаемой концентрации препарата в плазме и времени ее достижения.

позитивной и негативной невропатической симптоматики.

Первый вопрос, на который следует ответить при рассмотрении возможности лечения ДПН: возможно ли предотвратить или вызвать обратное развитие ДПН в условиях хорошего контроля СД? Интенсивная терапия инсулином больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики ДПН (31, 32). В обзоре проспективных исследований влияния уровня гликемии на ДПН подчеркнуто, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД способно улучшить функцию соматических и автономных нервов, но не приводит к исчезновению ДПН (33). В эксперименте показано, что ликвидация СД после длительного периода его существования не предотвращает развитие ДПН, что названо феноменом «гипергликемической памяти». В этой связи следует понимать, что хороший контроль СД с достижением целевых цифр тощаковой, постпрандиальной гипергликемии и гликолизированного гемоглобина очень важен, но необходимо предпринимать дополнительные фармакологические воздействия, направленные на профилактику и лечение ДПН.

Знания о патогенезе выдвигают на первое место в лечении ДПН антиоксидантную терапию, т.е. препараты, способные уменьшать оксидативный стресс, действующие на основное звено патогенеза поражения периферических нервов при СД. Наиболее широко применяется с этой целью альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) (37). Вместе с супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионом, АЛК относится к естественным антиоксидантам (24, 26). АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет ее возможность проникать через клеточные мембраны в цитоплазму, накапливаться там и обеспечивать антиоксидантную защиту клеток от оксидативного

стресса (24). Механизмы действия АЛК позволяют использовать ее для лечения многих заболеваний, например отравлений металлами и грибами, неалкогольного и алкогольного стеатогепатита, алкогольной полиневропатии (5, 9).

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН – улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов (8, 11, 17, 22, 25, 28).

Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует от 27 до 55%, а максимальная концентрация достигается через 40-90 минут. При исследовании фармакокинетики АЛК у здоровых добровольцев и больных СД показана линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой препарата в диапазоне от 200 до 600 мг (19). Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата, через 24 часа в плазме не остается АЛК. При приеме таблеток у больных СД концентрация АЛК оказалась выше на 30-40%, чем у здоровых людей. Показано, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время до пика концентрации (16), поэтому таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30-45 минут до приема пищи (19). Состояние печени не влияет на фармакокинетику АЛК у больных СД 2 типа. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами, например, глибенкламидом и акарбозой (15). АЛК подвергается β-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Существенные преимущества при использовании для лечения больных с ДПН имеет таблетированный препарат Thiocitacid®HR. HR

(High Release) переводится на русский язык обычно как «быстрое высвобождение», поэтому в торговой сети препарат значится как Тиоктацид БВ. Исследование биодоступности препарата Тиоктацид БВ на здоровых добровольцах показало, что при его применении значительно уменьшается индивидуальная и групповая вариабельность максимально достигаемой concentra-

Препарат Тиоктацид БВ может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома диабетической стопы.

ции препарата в плазме и времени ее достижения (21). Исследования в отдельных странах и международное исследование показали, что максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее при приеме Тиоктацида БВ по сравнению с другими таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. Новые свойства Тиоктацида БВ были достигнуты за счет изменения покрытия и замены некоторых вспомогательных компонентов активной части таблетки. В Германии в 2000 году A. Fuß исследовал эффективность Тиоктацида БВ у больных с симптомной ДПН, не ответивших на лечение стандартной таблетированной формой АЛК, и отметил у них уменьшение положительной и негативной невропатической симптоматики (14). С. Подачина показала аналогичные данные в докладе в 2007 году на «Neurodiab», подчеркнув лучшую эффективность Тиоктацида БВ.

С 1993 года по настоящее время с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование) проведено изучение эффектив-



ности внутривенного введения АЛК в нескольких работах ALADIN I (Германия), ALADIN III (Германия), SYDNEY (Россия), NATAN II (Международное – США, Канада, Европа) (10, 37, 38, 39). Основным критерием оценки выраженности ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 часов основных позитивных невропатических симптомов, таких, как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии (7). Было показано дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, т.к. доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Стандартный метод оценки эффективности и сроки введения АЛК в этих четырех исследованиях позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо (34). Выявлен достоверно лучший эффект АЛК при оценке динамики баллов по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем вдвое было у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Мета-анализ динамики шкалы NIS (Neuropathy Symptom Score – шкала невропатических симптомов, т.е. шкала неврологического дефицита) проводился только для 3 исследований, т.к. в исследовании ALADIN I шкала NIS не использовалась. Результаты мета-анализа

свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, внутривенным введением альфа-липоевой кислоты. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14-15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях АЛК не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором АЛК фольгой. Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение трех недель, показало, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев (30).

Рассматривая вопрос о лечении АЛК диабетической полиневропатии необходимо учитывать, что

внутривенное введение препарата возможно далеко не у всех больных с СД 2 типа из-за плохого состояния вен. Многие больные отказываются от внутривенного введения АЛК, другие получают неполноценный курс лечения в виде 5-10 инфузий, что не эффективно, из-за негативного отношения к внутривенному введению каких-либо препаратов. Наконец, некоторые больные не имеют возможности провести внутривенный курс лечения АЛК в больничных или амбулаторных условиях. Существует опасность местных реакций при введении препарата в вену в виде болевых ощущений или развития флебита, хотя она менее выражена у Тиоктацида, чем у других препаратов. Наконец, бывает необходимость длительного введения препарата у больных с плохим контролем СД, при наличии тяжелой ДПН или при применении АЛК с профилактическими целями. Последний аспект особенно важен, так как проблема использования лечения АЛК для профилактики развития или прогрессирования ДПН несомненно актуальна. В связи с этим должна быть тщательно изучена возможность применения с самого начала курса лечения таблетированной формы АЛК.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к 1988 году, когда было проведено двойное слепое исследование влияния перорального приема 600 мг АЛК в течение 84 дней у 35 больных СД с оценкой неврологического статуса и ЭМГ-показателей (20). Не было отмечено положительного эффекта по сравнению с группой больных СД, получавших витаминные группы В. Дизайн исследования нельзя считать адекватным, так как в настоящее время известно, что тиамин, активируя транскетолазу, может патогенетически влиять на течение ДПН, улучшая состояние больных, поэтому применять его в группе контроля было нецелесообразно (13).

Исследования фармакокинетики АЛК показали, что при пероральном приеме Тиоктацида в дозе

Исследования в отдельных странах и международное исследование показали, что максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее при приеме Тиоктацида БВ по сравнению с другими таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. Новые свойства Тиоктацида БВ были достигнуты за счет изменения покрытия и замены некоторых вспомогательных компонентов активной части таблетки.



Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота



Чувствуя ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой

 **PLIVA**
Компания в составе Барт Групп

ООО «ПЛИВА РУС»
117418, Москва, Новочеремушкинская ул., дом 61
Тел./факс: (495) 937-23-21
<http://www.pliva.ru>, E-mail: moscow@pliva.ru

 VIATRIS

На правах рекламы

1800 мг концентрация препарата в плазме была аналогична определяемой при внутривенном введении 600 мг тиоктовой кислоты (15). В этой связи в исследовании Oral Pilot (ORPIL) Study, результаты которого опубликованы в 1999 году, доза АЛК при приеме в виде таблеток была выбрана не случайно. Проведено изучение эффективности приема в течение 3 недель таблеток Тиоктацида БВ в дозе 600 мг, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД типа 2 с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов (47). Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ($p = 0,021$). Счет по шкале NDS (Neuropathy Disability Score) достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p = 0,025$). Болевые симптомы, одни из основных при ДПН, оцениваемые по болевой шкале НРАЛ (Humburg Pain Adjective List), уменьшились на 60% в группе больных, получавших АЛК, и только на 29% в группе пациентов, получавших плацебо. Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось (27). Результаты исследования показали, что при необходимости лечение ДПН можно начинать не с внутривенного введения препаратов, а с приема таблеток в виде короткого курса, и это приведет к существенному уменьшению позитивной и негативной невропатической симптоматики. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет оценку достоверности при статистической обработке.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью ле-

чения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II (37). Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 и 2 типов: одна группа ($n = 18$) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ($n = 27$) – в дозе 600 мг один раз в день, третья группа ($n=20$) получала таблетки плацебо. ЭМГ-тестирование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n.suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия *n.suralis* достоверно увеличился только в группе больных получавших 600 мг АЛК ($p < 0,05$), а СРВ по двигательному *n.tibialis* достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS. Полученные результаты свидетельствовали о потенциальной способности таблеток АЛК задерживать прогрессирование ДПН и улучшать состояние больных.

При ДПН поражаются не только соматические волокна, обеспечивающие чувствительность и движение, но и автономные, преимущественно симпатические волокна. Поражение автономных волокон, иннервирующих сердце, в 5 раз увеличивает риск смертности и возможно объясняет случаи внезапной смерти больных СД. Способность препарата улучшать функцию автономных волокон важна при оценке его эффективности при ДПН. В исследовании Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie (DEKAN) у 73 больных СД типа 2 с нарушением variability сердечного ритма использовали для лечения либо Тиоктацид БВ в таблетках (200 мг 4 раза в день, сум-

марная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Проведен анализ динамики на фоне лечения variability сердечного ритма в покое, при дыхании и при суточном мониторинге ЭКГ (спектр мощности высоких и низких частот). Выявлено достоверное увеличение variability сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась (38). Таким образом, показано, что хорошо переносимая пациентами доза АЛК в 800 мг при приеме препарата в виде таблеток способна улучшить автономную кардиоиннервацию.

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2 типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ($n = 167$) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа ($n = 174$) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 месяцев. Третья группа ($n = 168$) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 месяцев между 1 и 3 группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев (30). Таким образом, назначение после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении. Вместе с тем вопрос о целесообразности дальнейшего приема АЛК в таблетированной форме остается открытым, так как не проведено исследования в течение полугода после курса инфузий динамики негативной невропатической симптоматики (сила мышц, рефлексы,

Основной причиной развития поражения периферических нервов является гипергликемия, причем, хотя многие исследователи считают, что она должна быть длительной для формирования ДПН, уменьшение содержания тонких волокон при биопсии кожи выявляется уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

состояние чувствительности различных модальностей) и электромиографических показателей. В этой связи можно считать обоснованным предложение по приему после окончания курса инфузий в течение 2-3 месяцев таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200-1800 мг) в виде таблеток, судя по результатам исследования «Сидней 2», не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании «Sydney 2» принимали участие 181 пациент из 5 эндокринологических и неврологических медицинских центров России и Израиля, которые получали Тиоктацид БВ один раз в день 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных) и 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 недель после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) (36). Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), на 4,5 баллов (48%) во 2 группе и 4,7 баллов (52%) в 3 группе. В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск / улучшение.

Данное исследование по дизайну напоминало исследование «ORPIL», но отличалось по режиму приема дозы 1800 мг АЛК. В исследовании «ORPIL» препарат назначался по 600 мг 3 раза в день, а в исследовании «Sydney 2» вся доза принималась однократно утром. Такая разница в дизайне исследования ставит несколько вопросов. Достижимая концентрация АЛК в

плазме при приеме 1800 мг однократно должна быть выше, чем при приеме 600 мг три раза в день, однако и элиминация АЛК из плазмы при однократном приеме должна происходить быстрее. Что лучше? Быстрое достижение высокой концентрации или длительное поддержание ее в течение дня при трехкратном приеме. Известно, что при приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 600 мг и терялась при приеме более высоких доз. Совсем не факт, что при приеме 600 мг и 1800 мг Тиоктацида БВ была очень существенная разница в концентрации препарата в крови. При приеме таблетированной формы в дозе 200 мг АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40-90 минут, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик, а что происходит при использовании таблетированной формы в дозе 1800 мг точно неизвестно. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует по данным разных авторов от 27 до 55% и АЛК быстро элиминирует из плазмы. Как при внутривенном введении, так и при приеме таблеток, через 24 часа в плазме не остается АЛК. Из плазмы АЛК поступает в ткани, где аккумулируется. В этой связи профиль кинетики АЛК в плазме не коррелирует с профилем кинетики препарата в тканях. Может быть, полученные результаты в исследовании «Сидней 2» связаны именно с однократным приемом Тиоктацида БВ и именно это привело к отсутствию различия в клиническом эффекте дозы 600 мг и 1800 мг. На определенные размышления в этой связи наводят результаты оценки эффективности внутривенного введения Тиоктацида в исследовании «ALADIN 1», когда не было получено различия в клиническом действии дозы 600 мг и 1200 мг. Интересными в связи с этим представляются выводы из открытого исследования, в котором сравнивались клинические эффекты дозы 600 мг и 1800 мг (прием по

600 мг три раза в день) в двух группах по 15 больных с СД и ДПН (3). По мнению авторов клинический эффект развивается значительно раньше при использовании дозы 1800 мг Тиоктацида БВ.

В исследовании «Nathan-1» попытались ответить на еще один крайне важный нерешенный вопрос. Уменьшение позитивной

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН – улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов.

и негативной невропатической симптоматики при использовании Тиоктацида БВ сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способны ли Тиоктацид БВ замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании «Nathan-1» 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг Тиоктацида БВ или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NIS LL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NISLL+7 score), согласно разработкам P.J. Dyck из клиники Mayo (40). Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Таким образом, препарат Тиоктацид БВ может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной



терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома диабетической стопы.

Побочные эффекты АЛК обычно не являются тяжелыми, и их частота дозозависима. В исследовании «Сидней 2» побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто – тошнота, отмечены при дозе АЛК 600 мг в 13%

случаев, при дозе 1200 мг в 21% случаев и при дозе 1800 мг – 48%. При внутривенном введении АЛК в исследовании «ALADIN» побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1200 мг (32,6%), чем при дозировке 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). Показано, что прием таблеток Тиоктацида БВ в дозе 1800 мг не увеличивает риск

прогрессирования ретинопатии при лечении ДПН.

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные об эффективности приема таблетированной формы АЛК позволяют считать, что клиническое улучшение состояния больных с ДПН при лечении таблетками Тиоктацид БВ является доказанным. 

Литература

- Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести. 2001; Т. 6, № 1: 35-40.
- Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // Молекулярная биология. 2003; № 3: 345-348.
- Комелягина Е., Волковой А., Мыскина Н. и др. Сравнительная оценка эффективности различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // Фарматека. 2006; № 17: 81-86.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия // М.: Медицина, 2000. – 130 с.
- Скляр И.А., Воробьева О.В., Шаряпова Р.Б. и др. Тиоктацид в лечении алкогольной полиневропатии // Лечение нервных болезней. 2001. Т. 2, № 2: 39-41.
- Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. 1998; № 12: 797-801.
- Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000; № 5: 14-19.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. эксперимент биол. и мед. 2000; Т. 130; № 10: 437-441.
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Григорьев П.Я. и др. Роль альфа-липоевой кислоты в терапии метаболических заболеваний печени // Фарматека – 2005. Т. 99, № 3: 25-29.
- Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid // Diabetes Care. 2003; Vol. 26, № 3: 770-776
- Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic Biol Med. 1999; Vol. 22: 1495-1500.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001; Vol. 414: 813-820.
- Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. 1997; Vol. 46 (Suppl. 2) : 31-37.
- Fuß A. Der Kassenarzt // 2000; Vol. 15: 44-45.
- Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. et al. Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose // Br J Clin Pharmacol. 1999; Vol. 48: 819-825.
- Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R. et al. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic enantiomers // Eur J Clin Pharmacol. 1996; Vol. 50: 513-514.
- Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of α -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc Res. 1999; Vol. 58: 28-34.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nature Med. 2003; Vol. 9: 1-6.
- Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of α -lipoic acid // In book "Lipoic acid in health and disease" (Eds. Fuchs J., Packer L., Zimmer G) – Marcel Dekker Inc N-Y – 1997 – P. 337-360.
- Jorg J., Metz F., Scharafinski H. Zur medikamentösen Behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der α -liponsäure oder vitamin B-Preparaten // Nervenarzt. 1988; Vol. 9: 36-44.
- MMW-SPECIAL, Münch.med.Wschr., 1999, 141, p. 2.
- Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care -1995; Vol. 18: 1160-1167.
- Nosikov V.V., Strokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // In book of abstr. 14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB) – Regensburg, Germany – 2004 – P. 138.
- Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic Biol Med. 1995; Vol. 19: 227-250.
- Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // Horm Metab Res. 1999; Vol. 31: 632-635.
- Reed L.J. Multienzyme complex // Acc Chem Res, 1974, Vol. 7: 40-46.
- Ruhnau K.-J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant, thioctic acid (α -lipoic acid), in symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabetic Med. 1999; Vol. 16: 1040-1043.
- Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. 2000; Vol. 49: 1006-1015.
- Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // Acta Diabetol. 2003; Vol. 40: 375-379.
- Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2-5 – 2004 – P. 195.
- The Diabetes Control and Complication Trial Research 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; Vol. 329: 977-986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. 1998; Vol. 352: 837-853.
- Ziegler D. Glycemic control // In «Textbook of diabetic neuropathy». Ed. Gries F.A. et al. Thieme. 2003. P. 91-96.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // Treat Endocrinol. 2004, Vol. 3: 1-17.
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care – 2008; Vol. 31: 255-261.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // Diabetes Care – 2006; Vol. 29: 2365-2370.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004; Vol. 21: 114-121.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol Diabetes. 1999; Vol. 107: 421-430.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995; Vol. 38: 1425-1433.
- Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial // Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22-26 June, 2007.