

Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии

Ю. Б. Белоусов¹, Е. В. Афанасьева², Д. Ю. Белоусов², С. К. Зырянов¹

¹ — Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ ГУО ВПО
«Российский государственный медицинский университет», г. Москва

² — Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Введение

Диабетическая полиневропатия (ДПН) — одно из наиболее тяжёлых и часто встречающихся осложнений сахарного диабета (СД), которое характеризуется выраженной болевой симптоматикой, рядом тяжёлых клинических нарушений, ранней инвалидизацией пациентов в результате развития синдрома «диабетической стопы», значительным ухудшением качества жизни больных в целом [2].

В последние годы интерес к ДПН постоянно возрастает в связи с большим распространением данной патологии, а также с полиморфностью и выраженностью её клинических проявлений. Распространённость ДПН среди пациентов с СД составляет 54 % при СД 1 типа и 45 % при СД 2 типа [23]. Частота бессимптомного течения ДПН среди больных СД достигает 75 %, поэтому все пациенты, страдающие СД, должны регулярно подвергаться клиническому неврологическому обследованию с целью выявления ранних симптомов поражения периферических и вегетативных нервов и проведения патогенетического лечения. «Молчаливое» начало и несвоевременная медицинская помощь — это большая медицинская и диабетологическая проблема.

Тяжесть клинических симптомов при ДПН находится в прямой зависимости с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Данное осложнение по своей природе является гетерогенным, поскольку поражает любые отделы сенсорных и моторных волокон периферических нервов, а также вегетативную нервную систему. Наиболее тяжёлые проявления соматической ДПН приводят к развитию язвенных поражений нижних конечностей, а автономной ДПН — к высокой смертности больных [4].

Согласно современной теории патогенеза, ДПН — это патология, которая развивается на фоне метаболических и сосудистых нарушений, свойственных СД. Абсолютный или относительный дефицит инсулина имеет ведущее значение в механизмах возникновения ДПН. По всей видимости, ДПН является следствием нарушений структурно-функционального состояния и метаболического дисбаланса в периферических нервах.

При гипергликемии множество процессов, таких как аутоокисление глюкозы, усиленное образование конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), активация перекисного окисления липидов, NO-синтазы приводит к избыточному образованию свободных радикалов — молекул, как правило, содержащих атом кислорода с непарными электронами и обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию ДПН. Активность собственной антиоксидантной системы организма при СД снижена, что, возможно, связано с генетическими факторами [6, 20]. Это приводит к формированию феномена оксидантного стресса, нарушению баланса анти- и прооксидантных систем в пользу последних [11]. В условиях оксидантного стресса угнетается синтез оксида азота (NO), который является основным регулятором расслабления сосудистой стенки, и активируется ядерный фактор (NF-κB), инициирующий выделение субстанций, которые ухудшают кровоток, например, эндотелина-1. Таким образом, развитие окислительного стресса в настоящее время принято считать ведущим механизмом повреждения периферических нервов [3,5].

Основные клинические проявления диабетической полиневропатии

Наиболее распространенной формой диабетической полиневропатии является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. Основными проявлениями ДПН являются «жжение», покалывание, стреляющие боли или онемение в стопах, снижение ощущения тепла и холода, зябкость стоп, болезненные сведения мышц голени и стоп. Данные симптомы усиливаются в ночное время и нередко приводят к нарушению сна пациентов [23]. Постепенно также присоединяются такие симптомы, как неустойчивость и пошатывание при ходьбе, усиливающиеся при ходьбе с закрытыми глазами, слабость и похудание мышц голени и стоп.

По мере прогрессирования ДПН и неадекватном ее лечении развиваются осложнения со стороны сердечно-

сосудистой системы, которые являются одними из главных причин инвалидизации и причиной смерти больных СД. К ним относятся со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя, безболевая ишемия миокарда, аритмии; со стороны пищеварительной системы: ощущение тяжести после еды, тошнота, отрыжка, рвота, диарея запоры; со стороны мочевыделительной системы: нарушения мочеиспускания, эректильная дисфункция [23].

Также существует острая болевая форма ДПН, возникающая при плохом метаболическом контроле, которая характеризуется интенсивным болевым синдромом, жжением, сверлящими, стреляющими болями и потерей массы тела («диабетическая невропатическая кахексия») [23].

Для постановки диагноза ДПН необходимо: 1) наличие сахарного диабета или длительной хронической гипергликемии; 2) признаки дистальной симметричной преимущественно сенсорной полиневропатии; 3) исключение других причин полиневропатии; 4) наличие других осложнений сахарного диабета (данный критерий не является облигатным) [23].

Из инструментальных методов исследования для подтверждения диагноза проводится электронейромиографическое исследование, при котором выявляется аксональный характер поражения периферических нервов.

Лечение диабетической полиневропатии

Лечение ДПН включает в себя три направления:

- 1) этиологическое;
- 2) патогенетическое;
- 3) симптоматическое.

Нормогликемия — основное условие предотвращения развития ДПН, стабилизации течения и профилактики осложнений. Компенсацию СД лучше оценивать по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровень которого не должен превышать 7%. В то же время, недавно проведенные исследования показали, что интенсивная терапия СД инсулином не может полностью исключить возникновение или предотвратить дальнейшее прогрессирование ДПН.

Патогенетическая терапия заключается в воздействии на основные механизмы повреждения периферических нервов при ДПН. Симптоматическая терапия включает в себя препараты, приводящие к уменьшению болевого синдрома (антидепрессанты и антиконвульсанты) и мероприятия, направленные на улучшение течения автономной диабетической невропатии.

По состоянию на 01.01.2009 г. в России насчитывалось 3 029 397 зарегистрированных больных СД (тип 1—293 799 чел.; тип 2—2 735 775 чел.) [24], соответственно, можно предположить, что около 545—636 тыс. пациентам с ДПН требуется как минимум патогенетическая терапия или симптоматическое лечение.

Патогенетическая терапия является первой линией терапии ДПН, поскольку она приводит к снижению

не только субъективных невропатических симптомов (боль, жжение, парестезии), но и уменьшению неврологического дефицита (объективные чувствительные и двигательные расстройства, такие, как снижение чувствительности в ногах, слабость мышц стоп). На фоне симптоматической терапии наблюдается только уменьшение болевого синдрома, в то время как функциональное состояние нерва продолжает ухудшаться.

В настоящее время роль оксидантного стресса в развитии ДПН считается одной из ведущих, поэтому логичным является применение в качестве патогенетической терапии препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Первое место среди антиоксидантов и вообще препаратов, используемых для патогенетического лечения ДПН, сегодня занимает тиоктовая (α -липоевая) кислота (ТК), естественный липофильный антиоксидант. Возможности ТК уменьшать окислительный стресс при СД доказана в ряде исследований [9]. В экспериментах показано, что важным достоинством ТК является её влияние не только на уменьшение проявлений оксидантного стресса, т. е. на сосудистый компонент, но и на увеличение содержания в нерве нейротрофических факторов, к примеру, фактора роста нерва. На клиническом материале показано, что введение ТК нормализует сниженное при СД содержание NO и увеличивает синтез защитных пептидов группы теплового шока [26].

Первое применение ТК в клинике для лечения ДПН было проведено ещё в 1959 году. Дальнейшие доклинические и клинические исследования показали, что она влияет на патогенез, факторы риска начала и прогрессирования ДПН.

Особенности фармакокинетики препаратов тиоктовой кислоты

В исследованиях *in vivo* было показано, что растворимость препаратов ТК сильно различается по степени высвобождения действующего вещества из таблетки (рис. 1) [7].

Соответственно, препараты ТК относятся к веществам с плохой растворимостью, что влияет на их биодоступность и терапевтический эффект.

При внутривенной инфузии биодоступность ТК является максимальной, но при пероральном приёме внутри- и межиндивидуальные различия по уровню в плазме крови могут существенно различаться — при одинаковой дозе препарата колебания у одного индивидуума могут достигать 30%. Благодаря хорошему профилю безопасности, переносимости и высокому терапевтическому индексу вариабельность абсорбции не опасна для здоровья пациентов, однако это ведёт к тому, что терапевтически эффективный уровень в плазме не достигается и у части больных ответа на лечение не будет.

Для решения этой проблемы была разработана специальная пероральная форма тиоктовой кислоты быстрого высвобождения с низкой вариабельностью абсорбции — Тиоктацид® БВ.

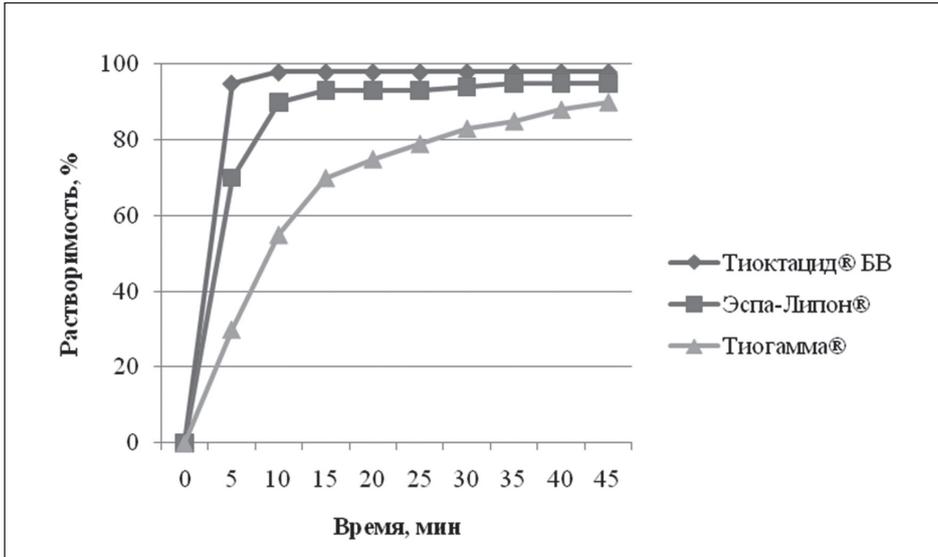


Рис. 1. Тест на растворимость препаратов тиоктовой кислоты [7]

Если сравнивать кинетику у здоровых добровольцев обычной пероральной формы ТК и Тиоктацид® БВ, то интериндивидуальная вариабельность будет значительна (рис. 2) [8].

В то время как внутрииндивидуальная вариабельность обычной формы с аналогичной дозой в виде питьевого раствора у здоровых добровольцев составляет 59 %, у таблеток БВ с высокой степенью резорбции она равна всего 22 % [8].

Клинические исследования тиоктовой кислоты

Клиническая эффективность и безопасность тиоктовой кислоты у больных ДПН была доказана в 9 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, NATAN II, ORPIL и др.) и подтверждена в одном мета-анализе. В исследованиях были использованы инновационные препа-

раты тиоктовой кислоты — Тиоктацид 600® Т для внутривенных инфузий и Тиоктацид® БВ (фирма «Меда фармасьютикалс Швейцария ГМБХ») в форме таблеток БВ (быстрого высвобождения — формула с высокой степенью резорбции для уменьшения вариабельности уровня действующего вещества в плазме после перорального приёма) [1, 7, 10, 13—19].

В России проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY I (Symptomatic Diabetic NeuropathY Trial) [21]. Позитивную невропатическую симптоматику ежедневно тестировали по шкале TSS (Total Symptom Score — Общий счёт симптомов), которая позволяет

выразить в баллах интенсивность и частоту стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий, а негативную невропатическую симптоматику по шкале NIS (до и после лечения) у 120 больных СД типа 1 и 2 с ДПН, которые были разделены на две группы [25]. Пациенты первой группы получали внутривенно Тиоктацид® в дозе 600 мг, второй — внутривенно плацебо в течение 15 дней. Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на $5,72 \pm 1,53$ в группе, получавшей Тиоктацид®, и лишь на $1,82 \pm 1,92$ в группе плацебо ($p < 0,001$). Количество баллов по шкале NIS-LL уменьшилось на $2,70 \pm 3,37$ пунктов в группе, получавшей Тиоктацид®, и только на $1,20 \pm 4,14$ в группе плацебо ($p < 0,05$). Таким образом, исследование SYDNEY I показало, что внутривенное введение Тиоктацида® Т в течение 15 дней привело к достоверному уменьшению невропатических симптомов (боль, онемение, жжение, парестезии) и неврологическо-

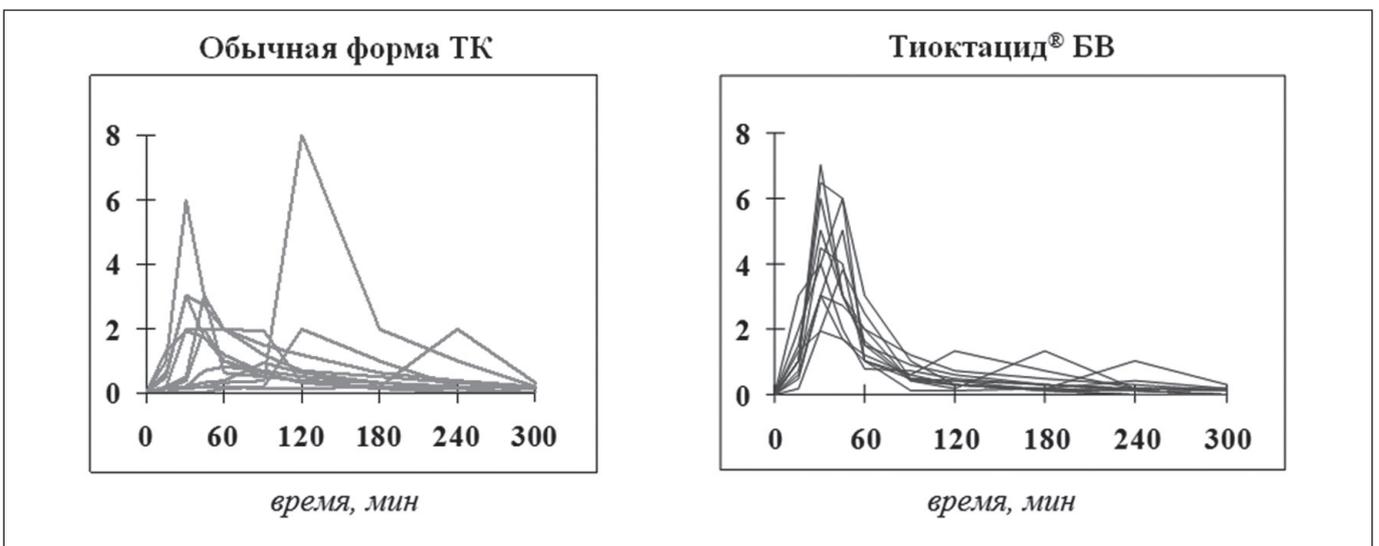


Рис. 2. Вариация уровня в мг/мл тиоктовой кислоты в плазме крови у здоровых добровольцев [8]

го дефицита (объективное снижение чувствительности, рефлексов, мышечной силы).

Интересным является тот факт, что достоверный положительный эффект в отношении невропатической боли сохранялся через 6 месяцев после лечения, т.е. Тиоктацид® Т оказывает долговременный эффект в отношении невропатических симптомов. При оценке неврологического дефицита через 6 месяцев показатели вернулись к исходным, что свидетельствует об ухудшении функционального состояния периферических нервов и необходимости более продолжительного лечения пациентов [1].

Стандартный метод и сроки введения Тиоктацида® в 4 исследованиях («ALADIN», «ALADIN-III», «SYDNEY», «NATHAN-II») позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших Тиоктацид®, и 542 больных, получавших плацебо [13]. Выявлен достоверно лучший эффект Тиоктацида® на баллы по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было у 52,7% больных, получавших Тиоктацид®, 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 проводился только для 3-х исследований, т.к. в исследовании «ALADIN» шкала NIS не использовалась. Была получена достоверная разница в отношении отдельных симптомов, включённых в шкалу NIS: болевой и тактильной чувствительности и ахилловых рефлексов, которые значительно улучшались только в группе лечения Тиоктацидом®. Различий в побочных эффектах лечения между группами не было. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что внутривенное введение Тиоктацида® в течение 15 дней при ДПН безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Целью мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SYDNEY II являлось сравнение эффективности приема тиоктовой кислоты *per os* в дозах 600, 1200 и 1800 мг в сутки в течение 5 недель. Исследование SYDNEY II оценивало эффективность усовершенствованной таблетированной формы тиоктовой кислоты Тиоктацид® БВ (быстрого высвобождения). Общая сумма баллов по шкале TSS по сравнению с исходным уровнем уменьшилась в первой группе (600 мг) на 51%, во 2-й группе (1200 мг) на 48% и в 3-й группе (1800 мг) на 52%. 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 позитивная невропатическая симптоматика достоверно уменьшается при приеме таблеток Тиоктацида® БВ, а доза 600 мг препарата в день является оптимальной с точки зрения соотношения польза/риск, т.е. не уступает по эффективности большим дозам при меньшем количестве побочных эффектов [1, 5].

Важным является положительный эффект антиоксидантной терапии на течение вегетативной диабетической невропатии. Так, прием Тиоктацида® БВ в дозе 800 мг/сут

в течение 4 месяцев в исследовании DEKAN по оценке влияния α -липоевой кислоты на течение вегетативной кардиальной невропатии привел к достоверному уменьшению вариабельности сердечного ритма у больных СД 2 типа по сравнению с группой плацебо [2].

Целесообразность длительного приема таблеток Тиоктацида® с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании NATHAN 1. Пациенты, страдающие ДПН (460 человек) были разделены на две группы: одна группа получала препарат в дозе 600 мг/сутки, вторая — плацебо. Исследование показало улучшение функции периферических нервов в виде уменьшения мышечной слабости [21]. Подобные результаты по улучшению функции периферических нервов по данным электромиографического исследования в виде увеличения скорости распространения возбуждения (СРВ) по икроножному нерву при 2-х летнем приеме Тиоктацида® были получены и в исследовании ALADIN-II [10].

Проведённые исследования и мета-анализ показывают, что назначение Тиоктацида® эффективно уменьшает невропатические симптомы и неврологический дефицит. Длительное назначение Тиоктацида® улучшает состояние периферических нервов, и, соответственно, снижает риск развития синдрома «диабетической стопы» и последующей возможной ампутации нижних конечностей.

Таким образом, Тиоктацид® — это препарат с доказанным патогенетическим воздействием на ДПН и, следовательно, является «золотым стандартом» лечения ДПН.

В лечении ДПН, на основании проведенных клинических исследований, рекомендуется следующая схема назначения препарата: начальная терапия: Тиоктацид 600 Т в дозе 600 мг внутривенно капельно в 100—250 мл 0,9% р-ра хлорида натрия в течение 15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) Тиоктацид® Т обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза (5 ампул в неделю — всего 15 ампул). Препарат разрушается под действием прямых солнечных лучей, поэтому флакон с Тиоктацидом® Т следует обернуть материалом, пропускающим свет (например, фольга). После внутривенного введения препарата назначается поддерживающая терапия: длительный прием Тиоктацида® БВ в дозе 600 мг 1 раз в день по 1 таблетке утром, за 30 минут до еды.

Согласно полученным данным, в условиях, когда невозможно проведение внутривенных инфузий ТК в дозе 600 мг, альтернативным назначением следует рассматривать прием Тиоктацида® БВ 600 мг внутрь. Следует обратить внимание, что таблетированные генерики тиоктовой кислоты до сих пор создаются с применением старых технологий, не предусматривающих форм быстрого высвобождения, используемых при производстве Тиоктацида® БВ, поэтому результаты клинических исследований с Тиоктацидом® БВ не могут быть экстраполированы на другие генерические аналоги тиоктовой кислоты. И если рассматривать альтернативное внутривенному введению препарата назначение ТК, то доза таблетированной

Таблица 2

Стоимость препаратов тиоктовой кислоты (регион Москва)

Торговое наименование	Фирма	Форма выпуска	Уп., шт.	Доза, мг/сут, кратность приёма	Предельная розничная или оптовая цена с НДС, руб.	Стоимость, руб./сут.
Пероральные формы (использовали предельную розничную цену)						
Тиоктацид БВ	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг x 1	2027,38	67,58
Берлитион 300	Берлин-Фарма	Табл. п/о 300 мг	30	300 мг x 2 = 600 мг	849,96	56,66
Тиолепта	Канонфарма продакшн	Табл. п/о 300 мг	30	300 мг x 2 = 600 мг	611,88	40,79
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг x 1	1023,98	34,13
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Табл. п/о 600 мг	60	600 мг x 1	2022,68	33,71
Тиолепта	Канонфарма продакшн	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг x 1	1006,90	33,56
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	Табл. п/о 600 мг	30	600 мг x 1	958,76	31,96
Октолипен	Фармстандарт-Лексредства	Капс. 300 мг	30	300 мг x 2 = 600 мг	322,69	21,51
Инфузионные формы (использовали предельную оптовую цену)						
Тиоктацид 600 Т	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	1414,64	848,79
Берлитион 300	Берлин-Фарма	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	5	(6 амп.) 1800 мг	550,79	660,95
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 12 мг/мл, 50 мл	1	(3 амп.) 1800 мг	196,05	588,16
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 30 мг/мл, 20 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	922,11	553,26
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 30 мг/мл, 20 мл	10	(3 амп.) 1800 мг	1704,63	511,39
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	Амп. 12 мг/мл, 50 мл	10	(3 амп.) 1800 мг	1704,63	511,39
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	5	(6 амп.) 1800 мг	409,86	491,83
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	10	(6 амп.) 1800 мг	792,86	475,71
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	740,40	444,42
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5	(3 амп.) 1800 мг	712,80	427,68
Тиолипон	Биосинтез	Амп. 30 мг/мл, 10 мл	10	(6 амп.) 1800 мг	310,50	186,30
Октолипен	Фармстандарт-УфаВИТА	Амп. 30 мг/мл, 10 мл	10	(6 амп.) 1800 мг	299,43	179,66

формы тиоктовой кислоты препаратов, созданных с применением старых технологий и не имеющих подобных исследований, составит 1800 мг. Таким образом, **одна** таблетка Тиоктацида® БВ по своей клинической эффективности соответствует **трем таблеткам** генерика в дозе 600 мг или шести таблеткам генерика в дозе 300 мг.

Клинико-экономический анализ применения препаратов тиоктовой кислоты

Нами был проведён фармакоэкономический анализ минимизации и эффективности затрат при применении

Таблица 3

Отобранные для анализа препараты тиоктовой кислоты

Торговое наименование	Фирма	Стоимость, руб./сут.
Пероральные формы (использовали предельную розничную цену)		
Тиоктацид БВ	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	67,58
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	33,71
Октолипен	Фармстандарт-Лексредства	21,51
Тиолепта	Канонфарма продакшн	33,56
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	31,96
Инфузионные формы (использовали предельную оптовую цену)		
Тиоктацид 600 Т	Меда Фарма ГмбХ и Ко. Кг	848,79
Тиогамма	Верваг Фарма ГмбХ и Ко. Кг	511,39
Эспа-Липон	Эспарма ГмбХ	444,42
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	427,68

Таблица 4

Расчёт стоимости достижения терапевтически эффективного уровня в плазме по NNT

Пероральные препараты	Стоимость, руб./сут	Эффективность, выраженная в NNT	Затраты на достижение эффективного уровня в плазме, руб./сут
Тиоктацид БВ	67,58	1	67,58
Эспа-Липон (обычная форма)	31,96	2,7	86,29
Тиолепта (обычная форма)	33,56	2,7	90,61
Тиогамма (обычная форма)	33,71	2,7	91,02

препаратов тиоктовой кислоты у больных диабетической полиневропатией.

Информация о стоимости препаратов была взята из государственного регистра предельных отпускных оптовых и розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) от 15.01.2011 г. по региону «Москва». Для пероральных лекарств мы использовали предельную розничную цену, а по инфузионным — оптовую (табл. 2).

Учитывая длительность (до 4-х лет) поддерживающей патогенетической терапии ТК и, соответственно, плохой приверженности больных к двукратному приёму, для дальнейшего анализа мы отобрали препараты с кратностью приёма один раз в сутки. Меньшее время для приготовления инфузионного раствора наиболее предпочтительно для стационара, поэтому для анализа мы отобрали препараты, которых потребуется всего 3 ампулы в сутки (табл. 3).

Как видно из табл. 3, наименьшей стоимостью обладают пероральный препарат Эспа-Липон 600 мг (Эспарма ГмбХ) и инфузионный Липотиоксон в ампулах по 25 мг/мл 24 мл (ФармФирма «Сотекс»).

Однако, если у инфузионных препаратов ТК биодоступность является максимальной и терапевтический эффект сравним, то при пероральном приёме разница в биодоступности (рис. 1) и интериндивидуальная вариабельность (рис. 2) [7] обычной формы — 59 %, по сравнению с формой таблеток быстрого высвобождения — 22 %

(Δ абсолютного снижения вариабельности = 37 %), отражается на терапевтическом эффекте.

При расчёте количества больных, которых необходимо пролечить разными пероральными формами препаратов ТК для того, чтобы достичь терапевтической эффективности в популяции, воспользуемся показателем NNT (Number Needed to Treat) равному $1 \div \Delta$ абсолютного снижения вариабельности в плазме крови.

$NNT = 1 : 0,37 = 2,7$, т. е., чтобы достичь терапевтического уровня в плазме крови и эффективно пролечить такое же количество больных в популяции обычной формой ТК, необходимо в 2,7 раз больше препарата, а, соответственно, и затрат. При наложении полученного показателя NNT на цены мы получим следующие значения (табл. 4).

Как видно из табл. 4, наименьшими затратами для достижения терапевтически эффективного уровня в плазме крови обладает Тиоктацид® БВ.

Таким образом, Тиоктацид® БВ — эффективная и экономически выгодная терапия в перерасчете на суточную дозу. При невозможности назначить внутривенно альфалиповую кислоту и альтернативном назначении Тиоктацида® БВ 600 мг, экономия средств стоимости терапии составит:

- 23,44 рубля в сутки по сравнению с назначением Тиогаммы 600 мг и 18,71 рубля по сравнению с назначением Эспа-Липона 600 мг;
- 23,03 рубля в сутки по сравнению с назначением Тиолепты 300 мг.

Основные выводы

- Разница в биодоступности и высокая вариабельность концентрации в плазме крови пероральных препаратов тиоктовой кислоты не позволяет говорить об их взаимозаменяемости.
- Рандомизированные контролируемые клинические исследования тиоктовой кислоты были проведены с использованием препарата Тиоктацид®, имеющего эталонный тест на растворимость и наименьшую интериндивидуальную вариабельность уровня в плазме крови, поэтому экстраполяция полученных клинических данных на другие препараты тиоктовой кислоты неправомерна.
- В мета-анализе исследований, посвящённых инфузионной терапии диабетической полиневропатии показано, что в группе плацебо улучшение наступило у 36,9% пациентов против 52,7% в группе Тиоктацида® Т.
- Суточная доза Тиоктацид® 600 мг является наиболее оптимальной в соотношении польза/риск.
- Долговременная терапия препаратом Тиоктацид® БВ уменьшает невропатический дефицит, тем самым, снижая риск развития синдрома «диабетической стопы» и ампутации конечности.
- Экономия средств в случае альтернативного назначения таблеток альфа-липоевой кислоты при невозможности внутривенного введения: 1 таблетка Тиоктацида® БВ по своей клинической эффективности соответствует 3 таблеткам генерика в дозе 600 мг или 6 таблеткам генерика в дозе 300 мг.
- Тиоктацид® БВ за счёт своей биодоступности и снижения уровня вариабельности препарата в крови обладает наименьшими эффективными затратами.

Литература

1. *Ametov A., Barinov A., O'brien P., Dyck P.J., herman R., Llitchy W.J. et al.*, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial.//Diabetes Care 2003; 26:770—776.
2. *Benbow S.J., Wallymahmed M.E., MacFarime I.A.* Diabetic peripheral neuropathy and quality of life.//QJMed, 1998, v 91, 733—737
3. *Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al.* Advanced glycation end product-induced activation of NF-kB is suppressed by a-lipoic acid in cultured endothelial cells.//Diabetes. 1997, vol 46, 1481—1490
4. *Forsblom C.M., Sane T., Groop P-H. et al.* Risk factors for mortality in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4.//Diabetologia, 1998, v 41, 1253—1262
5. *Kihara M., Low P.A.* Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy.//Experimental Neurology, 1995, vol 132, 180—185
6. *Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J.* The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy.//Diabetes, 1997, vol 46, suppl 2,38—42
7. MMW Special № 223 with Copyright Urban @ Vogel GmbH, Munchen, Germany, 2008
8. MMW Special, Munch. med. Wschr. 1999, 141: page 2
9. *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
10. *Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thiotic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.//Free Radic Res 1999; 31, (3): 171—9
11. *Sies H.*, Ed. Oxidative stress. Oxidants and antioxidants. L Academic Press, 1991
12. *Ziegler D.* Glycemic control. In «Textbook of diabetic neuropathy».//Ed. Gries F.A. et al. — Thieme. 2003; 91—96.
13. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy.//Treat Endocrinol. 2004; 3: 1—17.
14. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral Treatment With Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy — The SYDNEY-2 Trial.//Diabetes Care 2006, 29:2365—2370
15. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissenr HPLOBisch M., Schutte K. et al.*, the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomised controlled trial (ALADIN study).//Diabetologia 1995; 38:1425—1433.
16. *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 Number: 0007-OR, vorgestellt beim 67th ADA Kongress in Chicago, 22. Bis 26. Juni 2007
17. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis.//Diabetic Medicine. 2004; 21: 114—121.
18. *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; 107: 421—430.
19. *Аметов А. С.* Рекомендации по лечению диабетической невропатии в России.//РМЖ, Том 18, № 14, 2010 г., стр. 869—878
20. *Аметов А. С., Строков И. А.* Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее.//Российские медицинские вести, 2001, Том 4, № 1, стр. 35—40
21. *Аметов А. С., Строков И. А., Баринов А. Н. и др.* Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial//Фарматека. 2004; 11: 88: 69—73.
22. *Дедов И. И., Шестакова М. В.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2007, II дополненное издание.
23. *Левин О. С.* Полиневропатии. — МИА-2005. —С.161—221
24. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат.сб./Росстат. — М., 2009. — 795 с., Госкомстат РФ, 2009 г. www.gks.ru
25. *Строков И. А., Баринов А. Н., Новосадова М. В. и др.* Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии.//Неврологический журнал. 2000; 5: 14—19.
26. *Строков И. А., Манухина Е. Б., Бахтина Л. Ю. с соавт.* Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией: эффект антиоксидантной терапии.//Бюлл экспер биол и мед, 2000, № 10, стр. 437—442