

проникать через билипидный слой мембран в цитоплазму клеток. Вводимая в организм АЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты за счёт своего антиоксидантного действия – уменьшения содержания свободных радикалов, в т. ч. супероксида. Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличаются у здоровых людей и больных СД, и выявлена линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата в диапазоне от 200 до 1200 мг [18]. При приёме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 50–600 мг. Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приёмов препарата. Исследование биодоступности при приёме таблеток АЛК у здоровых людей и больных СД в зависимости от применения на пустой желудок и сразу после завтрака показали, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время до пика концентрации [15, 18]. В этой связи таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30–45 минут до приёма пищи. Не выявлено влияния патологии печени, которая часто наблюдается у больных СД 2 типа, на фармакокинетику АЛК. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами [14].

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перикисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [25, 26, 29]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перикисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF- κ B, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [8, 11, 16, 19].

Клиническое применение АЛК для лечения ДПН началось в 50-е годы прошлого века с применения вводимых внутривенно или перорально небольших доз препарата (30–400 мг) [10]. Полученные результаты эффективности препарата были противоречивы, а для сравнения использовались группы больных, получавших витамины группы В, что недопустимо по представлениям настоящего времени о патогенезе ДПН. Эффективность АЛК у больных ДПН была доказана целой серией исследований с использованием препарата Тиоктацид. Именно этому препарату современная медицина обязана своими возможностями для лечения ДПН. Впервые эффективность внутривенного введения Тиоктацида была подтверждена в исследовании «ALADIN» («Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy»), выполненным в рамках требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) [41]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2 типа, разбитых на 4 группы, провели оценку эффективности и безопасности 14 инфузий Тиоктацида в течение 3 недель. Сравнивали показатели групп больных, получавших препарат в дозе 100 мг, 600 мг или 1200 мг, и группу плацебо. Для оценки выраженности позитивной невропатической симптоматики использовали шкалу TSS (Total Symptom Score – Общий счёт симптомов), которая позволяла выразить в баллах интенсивность и частоту стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий [7]. Для оценки негативной невропатической симптоматики использовался подсчёт баллов по шкале Neuropathy Disability Score (NDS). Счёт по шкале TSS при использовании Тиоктацида в дозах 600 и 1200 мг АЛК достоверно снижался через 3 недели по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). NDS уменьшался, но не достоверно, только в группах больных, получавших Тиоктацид, по сравнению с плацебо. Из исследования «ALADIN» следовало несколько важных заключений:

- 1) эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением Тиоктацида доказана в контролируемом исследовании;
- 2) внутривенное введение Тиоктацида имеет дозозависимую эффективность в отношении позитивной невропатической симптоматики, причём доза 600 мг является оптимальной, т. к. доза 1200 мг не увеличивает эффективность лечения;
- 3) эффективность 14 инфузий в дозе 600 мг Тиоктацида недостаточна для уменьшения невроло-

Информация о препарате	ТИОКТАЦИД БВ, ТИОКТАЦИД 600® Т (ПЛИВА, Хрватска д. о. о.) Тиоктовая кислота Таблетки п. о. 600 мг, Раствор для в/в введения 24 мл
ПОКАЗАНИЯ Лечение симптомов периферической (сенсорно-моторной) диабетической полинейропатии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Рекомендуется принимать одну таблетку Тиоктацида БВ (эквивалентную 600 мг тиоктовой кислоты) один раз в день. Препарат принимают натощак за 30 минут до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Суточная доза в начале лечения при выраженных нарушениях чувствительности при тяжёлой диабетической полинейропатии составляет одну ампулу Тиоктацида 600Т (что соответствует 600 мл тиоктовой кислоты) в течение 2–4 недель. В дальнейшем может быть назначено по 300 мг тиоктовой кислоты в день. Внутривенное введение препарата следует проводить медленно (не	быстрее 50 мг тиоктовой кислоты, т. е. 2 мл раствора Тиоктацида 600Т в минуту). Кроме того, возможно внутривенное введение неразбавленного раствора с помощью шприца для инъекций и перфузора. В этом случае время введения должно составлять не менее 12 минут. Из-за чувствительности активного вещества к свету ампулы следует вынимать из картонной упаковки лишь непосредственно перед применением. Рекомендации по проведению инфузий Тиоктацид 600Т может применяться в виде инфузий в изотоническом растворе хлорида натрия (разбавленным до 100–250 мл) в течение 30 минут. Инфузионный раствор следует беречь от света. Раствор для инъекций, защищённый от света, годен в течение 6 часов. В виде растворителя для инфузионного раствора Тиоктацида 600Т применять только изотонический раствор хлорида натрия. Разделы: Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

гического дефицита. Последнее заключение было опровергнуто в исследовании «ALADIN III», в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2 типа (167 и 174 пациентов соответственно) применялось внутривенное введение 600 мг Тиоктацида или плацебо в течение 3 недель [40]. В этом исследовании для анализа динамики силы мышц, рефлексов и порогов чувствительности была использована шкала Neuropathy Impairment Score (NIS), более подробная и адекватная для использования у больных с полиневропатиями, чем шкала NDS. Баллы по шкале NIS достоверно снижались через 3 недели лечения внутривенным введением Тиоктацида по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p = 0,02$). Исследование «ALADIN III» показало возможность уменьшения неврологического дефицита, обусловленного ДПН, у больных СД 2 типа при внутривенном введении Тиоктацида.

Исследования «ALADIN» и «ALADIN III», показавшие эффективность внутривенного введения Тиоктацида в виде уменьшения позитивной и негативной невропатической симптоматики проводились одной и той же группой исследователей в Германии. В этой связи было решено дополнительно провести одно исследование в России и одно исследование в Северной Америке и Европе по изучению эффективности внутривенного введения Тиоктацида. Изучение эффективности 3-недельного внутривенного введения Тиоктацида амбулаторным больным СД 1 и 2 типов с ДПН ($n = 241$) в сравнении с группой больных СД с ДПН, получавших внутривенное введение плацебо ($n = 236$), выполнено в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы в исследовании Neurological Assessment of Thioctic Acid II («NATHAN II Study»). Тестирование по шкалам TSS и NIS подтвердило результаты предыдущих исследований об улучшении позитивной невропатической симптоматики [39]. В России проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «SYDNEY», которое имело ряд особенностей дизайна [1, 9]. Особенности исследования являлись: 1) госпитализация больных на месяц, что обеспечило хороший контроль СД; 2) высокий исходный уровень баллов по шкале TSS (не менее 7,5 баллов), тогда как в предыдущих исследованиях исходный уровень был не менее 5 баллов; 3) предварительное обучение эндокринологов и неврологов, принимавших участие в исследовании, что обеспечило стандартную оценку шкал TSS и NIS в процессе лечения; 4) в течение первой недели пациенты обеих групп получали плацебо, и за этот период счёт баллов по шкале TSS не должен был снижаться, что позволило исключить плацебо-респондеров. Позитивную невропатическую симптоматику тестировали по шкале TSS (ежедневно), а негативную невропатическую симптоматику по шкале NIS (до и после лечения) у 120 больных СД 1 и 2 типов с ДПН, которые были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали внутривенно Тиоктацид в дозе 600 мг, второй – внутривенно плацебо в течение 3 недель. 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 ($p < 0,001$). Следует обратить внимание на то, что достоверное различие между группами по средней величине баллов шкалы TSS появилось только на четвёртой неделе исследования. Счёт баллов по шкале NISLL уменьшился на $2,70 \pm 3,37$ баллов в группе, получавшей Тиоктацид, и только на $1,20 \pm 4,14$ – в группе плацебо ($p < 0,05$).

Стандартный метод и сроки введения Тиоктацида в 4 исследованиях («ALADIN», «ALADIN III»,

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 Бигг 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
На правах рекламы

 VIATRIS

«SYDNEY», «NATHAN II») позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [40]. 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 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 проводился только для 3 исследований, т. к. в исследовании «ALADIN» шкала NIS не использовалась. 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 3 недель (14 инфузий) при ДПН безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Наблюдение в течение полугода за больными, получившими полный курс инфузий Тиоктацида в течение трёх недель в рамках исследования «SYDNEY», показало, что в течение месяца происходит дальнейшее уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии). В течение 6 месяцев достоверно сохраняется меньшая выраженность симптоматики по сравнению с фоновыми значениями до начала введения Тиоктацида [35].

Существенные преимущества при использовании для лечения больных с ДПН имеет таблетированный препарат Thiocetacid®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 максимальной достигаемой концентрации препарата в плазме и времени её достижения. Исследования в отдельных странах и международное исследование показали, что максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее при приёме Тиоктацида БВ по сравнению с другими таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. Новые свойства Тиоктацида БВ были достигнуты за счёт изменения покрытия и замены некоторых вспомогательных компонентов активной части таблетки. В Германии в 2000 году А. FuI 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 [21]. С. Подачина показала аналогичные данные в докладе в 2007 году на «Neurodiab», подчеркнув лучшую эффективность Тиоктацида БВ при ДПН. В исследовании «ISLAND» (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) приём таблеток Тиоктацида БВ в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 недель приводил к увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, что сопровождалось уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1. Таким образом, показано действие Тиоктацида БВ на эндотелиальную дисфункцию, реализующееся через противовоспалительные и антитромботические механизмы [28].

Исходя из данных о том, что концентрация АЛК в плазме при пероральном приёме дозы 1800 мг соответствует концентрации АЛК в плазме при внутривенном введении дозы 600 мг в Oral Pilot («ORPIL») Study изучали эффективность приёма в течение 3 недель таблеток Тиоктацида БВ. Препарат назначался 3 раза в день (суммарная дневная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2 типа с ДПН, и его эффективность сравнивали с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [40]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе Тиоктацида БВ ($p = 0,021$). Счёт по шкале NDS достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p = 0,025$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных. Целесообразность длительного приёма таблеток Тиоктацида с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании «ALADIN II» [36]. Таблетки Тиоктацида получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 типа и СД 2 типа: 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. Исследование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших Тиоктацид. Потенциал действия *n. suralis* достоверно увеличился только в группе больных получавших 600 мг Тиоктацида ($p < 0,05$), а СРВ по двигательному *n. tibialis* достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг Тиоктацида.

В мультицентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании «SYDNEY 2» принимали участие 181 пациент из 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 (контролировали стабильность баллов по шкале TSS) [38]. Проведён анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе (600 мг) на 4,9 балла (51 %), на 4,5 баллов (48 %) – во 2-й группе (1200 мг) и на 4,7 баллов (52 %) – в 3-й группе (1800 мг). 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 приёме таблеток Тиоктацида БВ, и доза 600 мг препарата в день является оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение. Противоречий с результатами исследования «ORPIL» не имеется, так как в нём не анализировали дозы 600 мг и 1200 мг.

В исследовании Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie («DEKAN») у 73 больных СД 2 типа с нарушением вариабельности сердечного ритма сравнивали эффективность лечения Тиоктацидом БВ в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг) и плацебо в течение 4 месяцев. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [40]. Таким образом, было показано, что приём таблетированной формы Тиоктацида улучшает не только функцию соматических нервов, но и улучшает автономную иннервацию.

Побочные эффекты Тиоктацида обычно не являются тяжёлыми и их частота дозозависима. При внутривенном введении Тиоктацида в исследова-

нии «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 %). При приёме таблеток Тиоктацида БВ в исследовании «Сидней 2» побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто – тошнота, отмечены при дозе 600 мг – в 13 % случаев, при дозе 1200 мг – в 21 % случаев и при дозе 1800 мг – в 48 % случаев.

Методика лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, препаратом Тиоктацид достаточно хорошо отработана и имеется большой клинический материал по её использованию. Лечение начинают с внутривенного введения Тиоктацида в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) Тиоктацид обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Возможен приём таблеток Тиоктацида БВ в дни, когда не делаются инфузии препарата. Результаты исследования эффективности внутривенного введения Тиоктацида у больных ДПН свидетельствуют о том, что использование большей дозы препарата при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования дозы 600 мг и 1200 мг оказался аналогичным. Вместе с тем, результаты исследования «SYDNEY» показали, что использование более коротких курсов внутривенного введения Тиоктацида (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях Тиоктацида не следует забывать о необходимости затемнения ёмкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором Тиоктацида фольгой. Исследования эффективности «Тиоктацида БВ» при ДПН позволяют считать обоснованным использование после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев таблеток АЛК. Применение больших доз Тиоктацида (1200–1800 мг) в виде таблеток, 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 этой связи целесообразной дозой Тиоктацида БВ для использования в качестве пролонгированной терапии ДПН после окончания курса инфузий можно считать 600 мг.

Литература

1. 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.
2. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопroteидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003; 49: 2: 1–4.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия // М.: Медицина. 2000; 130.
4. Лаврова И.Н. Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полиневропатии. Клинико-генетическое исследование. Автореферат диссер ... кан.мед.наук. М.: 2005.
5. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете // М. «Медицина». 1981; 220.
6. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. 1998; 12: 797–801.
7. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000; 5: 14–19.
8. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндоген-

ных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл эксперимент биол и медиц. 2000; 130: 10: 437–441.

9. 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; 26: 3: 770–776.
10. Biewenga G.P., Haenen G.R.M., Bast A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // Drug Met Rev. 1997; 29: 1025–1054.
11. 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; 22: 1495–1500.
12. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001; 414: 813–820.
13. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. 1997; 46: Suppl. 2: 31–37.
14. Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. et al. Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose // Br J Clin Pharmacol. 1999; 48: 819–825.
15. 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; 50: 513–514.
16. 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; 58: 28–34.
17. 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; 9: 1–6.
18. 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; 337–360.
19. Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care. 1998; Vol. 21: 1310–1316.
20. Jorg J., Metz F., Scharafinski H. Zur medikamentösen Behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der α -liponsäure oder vitamin B-Präparaten // Nervenarzt. 1988; 9: 36–44.
21. Ful A. Der Kassenarzt // 2000; 15: 44–45.
22. Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J. et al. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // J. Am Soc Nephrol. 2002; 13: 108–116.
23. 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; 18: 1160–1167.
24. 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; 138.
25. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic Biol Med. 1995; 19: 227–250.
26. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // Horm Metab Res. 1999; 31: 632–635.
27. Reed L.J. Multienzyme complex // Acc Chem Res. 1974; 7: 40–46.
28. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // Circulation. 2005; 111: 343–348.
29. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL- α -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. 2000; 49: 1006–1015.
30. 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; 40: 375–379.
31. 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; 195.
32. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann Intern Med. 1995; 122: 561–568.
33. 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; 329: 977–986.
34. 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; 352: 837–853.

35. Ziegler D. Glycemic control. In «Textbook of diabetic neuropathy» / Ed. Gries F.A. et al. – Thieme. 2003; 91–96.
 36. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // Treat Endocrinol. 2004; 3: 1–17.
 37. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care. 2008; 31: 255–261.
 38. 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; 29: 2365–2370.

39. 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.
 40. Ziegler D., Reljanovic M., Mehner 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.
 41. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnu 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; 38: 1425–1433.

Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении СД 2 типа

А.В. Зилов

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое заболевание, характеризующееся как нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и нарушением его секреции. Среди всех причин гипергликемии, СД2 занимает ведущие позиции, заболеваемость именно СД2 катастрофически растёт во всех без исключения странах мира, каждые 15–20 лет удваивает общее число больных диабетом. Следует отметить, что СД2 (прежде всего инсулинорезистентность) является составной частью так называемого метаболического синдрома, представляющего собой висцеральное ожирение, дислипидемию (повышение ТГ, хс-ЛПНП, снижение хс-ЛПВП), артериальную гипертензию. Метаболический синдром и СД2, как одно из его проявлений, являются ведущими причинами смертности в развитых странах Европы и Северной Америки. Одной из особенностей СД2 является длительное малосимптомное течение. На ранних стадиях заболевания, хроническое повышение уровня глюкозы способствует постепенному развитию нарушений секреции инсулина, а в дальнейшем приводит к истощению и уменьшению массы β -клеток поджелудочной железы. Гипергликемия также является мощным фактором прогрессирования атеросклероза и поражения нервной системы. Отсутствие клинических симптомов умеренного (до 7–10 ммоль/л и выше) повышения гликемии приводит к низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения, создает иллюзию благополучия. Всё это приводит к тому, что на момент выявления СД2 (обычно случайному) у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), почек (микро-макропротеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение сосудов сердца и мозга является ведущей причиной смерти и высокой инвалидизации больных с СД2.

Сегодня лечение СД2 состоит из ликвидации симптомов декомпенсации углеводного обмена, постепенной нормализации гликемии, липидного спектра и артериального давления. Все вышеперечисленные действия лежат в основе устранения

угрозы развития как гиперосмолярного синдрома, так направлены и на профилактику развития поражения сосудов, нервной ткани, костно-суставного аппарата и т. п. Завершившиеся к сегодняшнему дню эпидемиологические и интервенционные мероприятия по развитию осложнений СД, выявили пути профилактики/снижения развития осложнений СД (табл. 1). На настоящее время проведено несколько клинических исследований, доказавших значимость нормализации гликемии в отношении прогноза нарушений микроциркуляции при СД2. Несколько иначе дело обстоит в отношении поражения сосудов мышечно-эластического типа. Вклад гипергликемии в развитие атеросклероза несомненен, однако другие компоненты метаболического синдрома (ожирение, липидные нарушения, АГ) также являются мощными факторами развития и прогрессирования макроангиопатии. В ставшем классическим исследовании по лечению СД2 – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) незначительно влияло на снижение общей смертности или смертности от СД (7 и 20 % соответственно), частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) (21 %). Значительно более выраженным положительным прогностическим эффектом обладал метформин, снижая общую смертность, смертность от СД или ИМ на 36, 42 и 39 % соответственно [1, 2]. Интересным представляется тот факт, что показатели гликемии на приеме метформина, ПСМ и инсулине были сходные.

Патогенетические предпосылки использования метформина в качестве первой линии фармакотерапии СД 2 типа

Такое влияние метформина на развитие осложнений СД и смертности можно объяснить его патогенетическим действием и, прежде всего, снижением лежащей в основе развития СД инсулинорезистентности, причины нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ и сосудистых осложнений заболевания. В отношении данного препарата имеются неоспоримые лабораторные и клинические результаты по доказанному кардиопротективному и васкулопротективному действию. Так, проводимые ещё с 60 гг. XX века работы, направленные на изучение эффектов метформина в отношении экспериментального атеросклероза, выявили, что введение метформина лабораторным животным предотвращало поражение сосудов, типичное для развивающегося СД.

Таблица 1. Влияние на факторы риска сосудистых заболеваний при СД 2 типа

Фактор	Снижение относительного риска, %	Частота проявлений через 2 года, %
Нет влияния	Нет эффекта	11,0
Холестерин (снижение на 0,6 моль/л)	25	8,3
АД (снижение на 5/2 мм рт. ст.)	27	6,0
HbA1c (снижение на 0,9 %)	13	5,2
Аспирин	9	4,7