

# Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии

Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю.

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва  
(ректор – академик РАМН Н.Н. Володин)

**Цель.** Оценка клинической эффективности и безопасности различных режимов пероральной терапии болевой диабетической периферической полинейропатии (ДПН) альфа-липоевой кислотой (АЛК).

**Материалы и методы.** Исследование представляет собой проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в четырех параллельных группах: группа 1 ( $n=31$ ) получала 600 мг АЛК 1 раз в день (2 таблетки по 300 мг однократно); группа 2 ( $n=28$ ) – 600 мг в день, но в два приема по 300 мг; группа 3 ( $n=35$ ) – 900 мг 1 раз в день (3 таблетки по 300 мг однократно утром) и группа 4 ( $n=27$ ) – 900 мг в день, но в три приема (по 1 таблетке 300 мг 3 раза в день за 30-40 мин. до еды). Активный период лечения составил 3 месяца.

**Результаты.** Прием АЛК по 300 мг 3 раза характеризовался достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и -9 в сравнении с приемом 600 мг однократно или по 300 мг 2 раза. Проведен анализ групп пациентов, достигших и не достигших конечной точки («респондеры»  $n=86$  и «нонреспондеры»  $n=29$ ). Предикторами эффективности терапии АЛК явились уровень  $HbA_{1c}$  и степень сенсорного дефицита. Выявлена умеренная корреляция между уровнем  $HbA_{1c}$  ( $>8\%$ ), показателями шкал NIS LL и NIS LL-сенсорная функция и частотой ответа на терапию АЛК ( $r=0,251$ ;  $p=0,007$  //  $r=0,32$ ;  $p=0,00077$  //  $r=0,31$ ;  $p=0,0015$  соответственно). Пациенты, имевшие уровень  $HbA_{1c} < 7,0\%$ , характеризовались максимальной динамикой показателей NTSS-6 и NTSS-9.

**Заключение.** Прием АЛК по 300 мг 3 раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и NTSS-9. Частота рецидивов болевой симптоматики не зависит от предшествующей схемы назначения АЛК, а определяется исходным уровнем  $HbA_{1c}$ . Высокий уровень  $HbA_{1c}$  ( $>8,0\%$ ), тяжелые сенсорные нарушения, в частности нечувствительность к монофиламенту, могут служить предикторами низкой эффективности терапии АЛК.

**Ключевые слова:** болевая диабетическая полинейропатия, сахарный диабет, липоевая кислота

## Evaluation of effectiveness of different modes of per os therapy of painful diabetic peripheral polyneuropathy with alpha-lipoic acid

Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Ignatova O.Yu  
Russian State Medical University, Moscow

**Aim.** To evaluate effectiveness of different modes of per os therapy of painful diabetic peripheral polyneuropathy with alpha-lipoic acid.

**Materials and methods.** This work is a prospective open randomized comparative clinical study including 4 parallel groups of patients. Group 1 ( $n=31$ ) comprised patients given 600 mg ALA daily (two 300 mg tablets at a time), group 2 ( $n=28$ ) 600 mg ALA daily (two 300 mg tablets in succession), group 3 ( $n=35$ ) 900 mg ALA daily (three 300 mg tablets at a time in the morning), group 4 ( $n=27$ ) 900 mg ALA daily (three 300 mg tablets in succession 30-40 min before meals). Active treatment lasted 3 months.

**Results.** Beneficial effect of 3 ALA tablets on neurologic symptoms estimated by NTSS-6 and 9 scales was significantly more pronounced than that of two 300 mg tablets taken either once or twice a day. The groups were analysed in terms of the number of patients who achieved or failed to achieve the end point of therapy ("responders",  $n=86$  and "non-responders",  $n=29$ ). The  $HbA_{1c}$  level and the degree of sensory deficit were shown to be good predictors of therapeutic efficiency. There was moderate correlation between  $HbA_{1c}$  level ( $>8\%$ ), NIS LL and NIS LL-sensory function points, and frequency of response to ALA therapy ( $r=0.251$ ;  $p=0.007$  //  $r=0.32$ ;  $p=0.00077$  //  $r=0.32$ ;  $p=0.0015$  respectively). Patients having  $HbA_{1c} < 7.0\%$  showed maximum dynamics of NTSS-6 and 9 points.

**Conclusion.** Intake of ALA tablets (300 mg thrice daily) causes marked reduction of neurologic symptoms estimated by NTSS-6 and 9 scales. The frequency of pain relapses depends on the initial  $HbA_{1c}$  level rather than on the previous scheme of ALA therapy. High  $HbA_{1c}$  ( $>8.0\%$ ) and severe disturbances of sensory function (e.g. monofilament resistance) may be used as predictors of therapeutic efficiency.

**Key words:** painful diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, lipoic acid

В структуре неврологических осложнений сахарного диабета (СД) диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) занимает лидирующее место [1]. Несмотря на вариабельность данных по распространенности ДПН, частота ее возникновения прямо коррелирует с длительностью СД, возрастом пациентов и видом используемых диагностических параметров. Истинная распространенность ДПН среди больных СД, по мнению большинства исследователей, составляет около 30-34% [1], возрастая от 7,5-10% при выявлении СД до 50% при длительности заболевания более 25 лет. Частота распространенности болевой формы нейропатии, встречающейся реже, варьирует от 3 до 32% [1], но именно ее

наличие четко коррелирует со снижением качества жизни пациентов.

В настоящее время единственным доступным средством патогенетической терапии ДПН, убедительно доказавшим свою эффективность, является альфа-липоевая кислота (АЛК), использование которой способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [2, 3, 4, 5].

При пероральной терапии ДПН используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600 – 1800 мг. Обычно больные хорошо переносят препараты АЛК. Однако у части па-

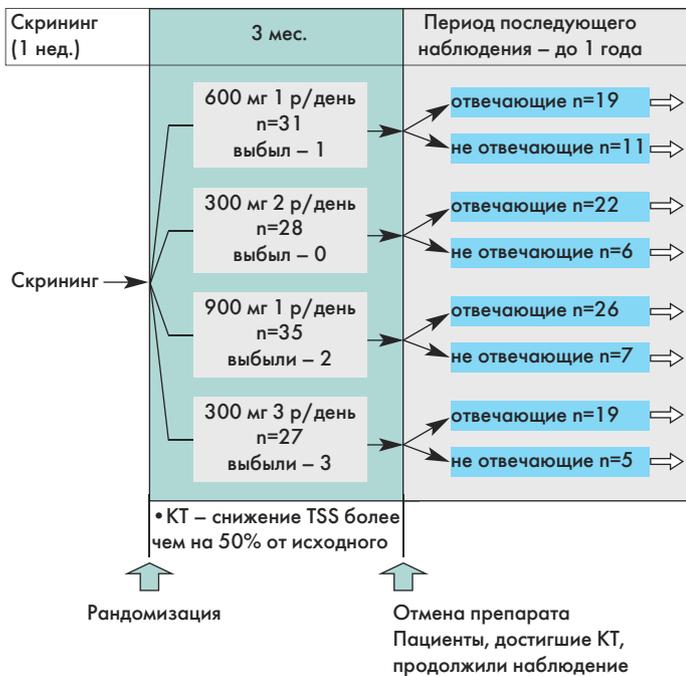


Рис. 1. Дизайн исследования

циентов отмечаются различные нежелательные явления (НЯ), затрудняющие соблюдение предписанной схемы лечения (диспепсические явления, аллергические реакции). Чаше нежелательные явления наблюдаются при однократном приеме больших доз АЛК. В подобной ситуации для улучшения переносимости АЛК суточную дозу препарата обычно делят на два-три приема [6]. Подобная тактика широко используется при лечении ДПН, несмотря на исследования Rosak и соавт. [7], доказавших в 1996 г., что максимальная пиковая концентрация АЛК достигается именно при однократном пероральном приеме препарата (600 мг × 1 раз/сут), а не при дробном (по 200 мг × 3 раз/сут) его введении. Кстати, ожидаемый терапевтический эффект АЛК на уровне нервной ткани определяется степенью ее накопления именно в нерве, которое в свою очередь зависит не только от разовой дозы препарата и пути его введения, но и от длительности терапии [8, 9].

Таким образом, в клинической практике широко используются различные режимы перорального приема АЛК, эффектив-

ность которых до настоящего времени не изучена. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности различных режимов терапии болевой формы диабетической периферической полинейропатии препаратом АЛК Берлитион® 300 (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп). При исследовании также проводился анализ групп пациентов, отвечающих и не отвечающих на лечение АЛК, изучение частоты и причин рецидивов болевой симптоматики, а также оценка эффективности терапии Берлитионом® в зависимости от степени компенсации СД.

### Материалы и методы

Данная работа представляет собой проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в четырех параллельных группах, которое проводилось в течение 2007–2009 гг. в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ № 81 (г. Москва).

В исследование был включен 121 больной (с СД 1 типа (СД1) – 15 и с СД 2 типа (СД2) – 106) в возрасте от 18 до 80 лет с установленным более 6 месяцев ранее диагнозом ДПН и длительностью болевой симптоматики более трех месяцев. Критериями включения пациентов в данное исследование также являлись боль по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) >40 мм, показатель TSS >7,5 баллов, NIS LL >2 и уровень HbA<sub>1c</sub> <12%. Основными критериями исключения считали острые макрососудистые осложнения в течение последних трех месяцев, тяжелые сопутствующие соматические заболевания, синдром диабетической стопы, HbA<sub>1c</sub> >12%, хроническая почечная недостаточность, наличие в анамнезе клинически значимого активного заболевания печени или повышение уровня АЛП/АСТ более трех нормативных показателей, прием «запрещенных» препаратов в течение одного месяца до скрининга (ангиопротекторы, антиоксиданты, антидепрессанты, антиконвульсанты, трамадол, топические средства для лечения нейропатической боли), злоупотребление алкоголем, беременность и лактация. Всего было обследовано 183 пациента, из которых на момент скрининга соответствовали критериям включения 140 пациентов. Оценка критериев включения и исключения проводилась на этапе скрининга и повторно через неделю «отмывочного» периода. У 19 пациентов были выявлены существенные расхождения в показателях TSS и ВАШ за указанный период, в связи с чем они были исключены из исследования. Рандомизация больных проводилась методом конвертов на четыре параллельные группы.

Таблица 1

Общая характеристика больных в начале исследования

Сравниваемые параметры	Группы больных			
	Дозы (мг) и кратность приема (раз/сут) АЛК			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	600 × 1	300 × 2	900 × 1	300 × 3
Количество больных (n=121)	31	28	35	27
Возраст (лет) (M+/-SD)	63,1±9,82	63,68±13,05	62,77±12,6	63,0±12,95
СД1 / СД2 (n)	3 / 28	5 / 23	5 / 30	2 / 25
Муж. пол (n)	6	4	6	6
Длительность СД (лет) (M+/-SD)	13,39±9,52	16,21±9,22	15,14±8,84	12,82±6,81
Длительность ДПН (лет) (M+/-SD)	5,71±6,5	5,82±4,09	6,23±5,91	5,78±3,92
Длительность болевой симптоматики (лет) (M+/-SD)	4,97±6,41	4,71±3,84	4,94±5,92	3,87±4,27
HbA <sub>1c</sub> (%) (M+/-SD)	7,92±1,47	7,87±1,77	7,94±0,99	7,68±1,24
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,55±4,46	28,96±5,03	30,1±5,79	30,16±5,6
Количество больных на инсулине (n)	13	10	12	16
Дислипидемия (n)	25	26	21	19
Курение (n)	4	3	7	5

Таблица 2

## Динамика основных показателей на фоне лечения

Сравниваемые параметры	Группы больных								
	Дозы (мг) и кратность приема (раз/сут) АЛК								
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		
	600 × 1		300 × 2		900 × 1		300 × 3		
	Исходно	Динамика	Исходно	Динамика	Исходно	Динамика	Исходно	Динамика	
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,9+1,5	+0,1+0,9	7,9+1,0	-0,1+0,6	7,7+1,2	+0,4+1,7	7,9+1,8	+0,1+0,8	
(баллы)	TSS	9,5+1,7	-4,9+1,9	9,4+1,7	-5,2+1,4	9,9+1,78	-5,3+2,9	9,5+2,0	-5,8+2,4
	NTSS-6	12,46+3,4	-6,3+3,4*	12,2+3,3	-6,9+3,2‡	13,6+3,4	-7,7+4,2	14,1+4,1	-9,6+4,6*‡
	NTSS-9	14,9+3,8	-7,2+4,2 ‡	14,0+4,1	-7,3+4,6†	16,2+5,0	-8,0+4,6	16,4+4,9	-10,4+5,8 ‡†
	ВАШ	6,4+1,3	-3,4+2,6	6,4+1,5	-4,0+2,7	6,9+1,4	-3,5+2,5	7,1+1,4	-4,6+2,8
	NIS LL	10,4+4,2	-1,3+1,6	12,3+5,9	-1,4+1,7	11,1+5,8	-2,2+1,9	11,1+6,5	-1,6+1,9
	NIS LL-сенсорная функция	8,7+3,6	-1,4+1,8	9,8+5,6	-1,1+3,6	9,7+5,7	-1,9+1,8	9,5+6,4	-1,5+1,8

\* – p=0,004; ‡ – p=0,018; † – p=0,021; † – p=0,036.

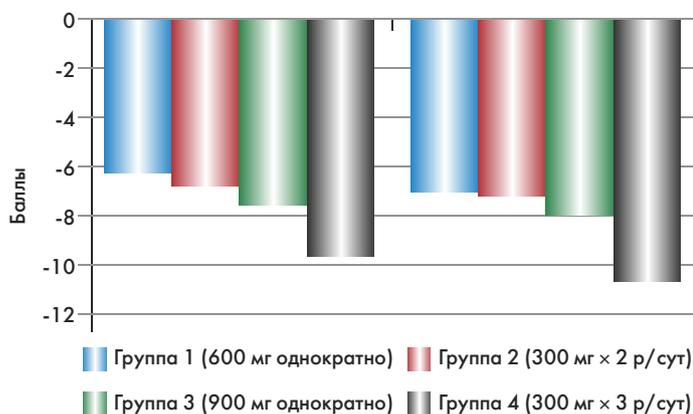


Рис. 2. Динамика NTSS-6 и NTSS-9

**Группа 1.** Больным назначали прием в дозе 600 мг АЛК один раз в сутки (2 таблетки Берлитиона® по 300 мг однократно).

**Группа 2.** Больным назначали прием в дозе 600 мг препарата в сутки, но в два приема по 300 мг.

**Группа 3.** Больным назначали прием в дозе 900 мг один раз в сутки (3 таблетки Берлитиона® по 300 мг однократно утром).

**Группа 4.** Больным назначали прием в дозе 900 мг в сутки, но в три приема (по 1 таблетке Берлитиона® 300 мг 3 раза в сутки).

Препарат назначался за 30-40 минут до приема пищи. Активный период лечения составлял 3 месяца, в течение которого пациенты посещали врача на 2, 4, 8 и 12 неделях наблюдения. Основной конечной точкой (КТ) исследования являлось снижение TSS на 50% и более от исходного значения к 12 неделе лечения. Пациенты, достигшие КТ, считались хорошо отвечающими на лечение и оставались под наблюдением еще в течение года с контрольными визитами через 3 и 6 месяцев (рис. 1). В качестве основных критериев оценки эффективности были общепринятые показатели и шкалы, а именно TSS, ВАШ, NTSS-6, NTSS-9, NIS LL и NIS LL-сенсорная функция.

Для статистической обработки полученных данных использовались программы Statistica v. 7.0 (StatSoft Inc.) и SigmaStat 3.10 (Systat Software Inc.). С их помощью проводилась описательная статистика, сравнительный анализ переменных с помощью t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок, анализ таблиц сопряженности с использованием двусторон-

него точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ , анализ корреляции по Спирмену, ANOVA метод Краскела-Уоллиса, t-критерий для множественных сравнений с поправкой Бонферони. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Исходно по основным сравниваемым параметрам, в частности уровню HbA<sub>1c</sub>, показателям TSS, ВАШ, NTSS-6, NTSS-9, NIS LL и NIS LL-сенсорная функция, исследуемые группы больных были идентичны (табл. 1).

Прием АЛК в большей или меньшей степени способствовал улучшению оцениваемых показателей во всех сравниваемых группах больных (табл. 2).

Так, положительная динамика в показателях TSS, ВАШ, NIS LL и NIS LL-сенсорная функция не имела достоверных межгрупповых отличий, что свидетельствует о приблизительно сходной клинической эффективности различных режимов назначения АЛК. Однако при оценке динамики NTSS-6 и NTSS-9 было выявлено достоверное преимущество трехкратного приема АЛК в суточной дозе 900 мг (300 мг × 3 раза/сут) по сравнению с дозой 600 мг/сут, принимаемой однократно, или по 300 мг дважды в день (рис. 2). NTSS-6 и NTSS-9 являются расширенными аналогами шкалы TSS и преимущественно используются в клинических исследованиях больных с ДПН.

Таблица 3

Анализ сравниваемых показателей между группами, «отвечающих» и «не отвечающих» на терапию АЛК			
Сравниваемые показатели	Отвечающие	Не отвечающие	Достоверность
Количество больных (n)	86	29	
HbA <sub>1c</sub> M+SD	7,73+1,26*	8,35+1,68*	p=0,0041
HbA <sub>1c</sub> <8 (n)	59*	12*	* – p=0,014
HbA <sub>1c</sub> >8 (n)	27*	17*	
HbA <sub>1c</sub> <7,5 (n)	44	10	p=0,14
HbA <sub>1c</sub> >7,5 (n)	42	19	
NIS LL	8,32+3,66*	12,83+7,9*	p=0,00012
NIS LL-сенсорная функция	6,79+3,14*	11,1+2,22*	p=0,00017
Нечувствительность к монофиламенту 10 г	26*	16*	* – p=0,025

\* – различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 4

Зависимость основных оцениваемых показателей от степени компенсации СД					
Показатель HbA <sub>1c</sub> %		<7,0	7,0-7,5	>7,5	Достоверность
(баллы)	Количество больных (n)	26	32	63	
	TSS исх.	9,01+1,42	9,47+1,71	9,93+1,9	p>0,05
	Δ TSS	-5,34+2,11	-5,58+1,75	-5,15+2,48	p>0,05
	NTSS-6 исх.	12,85+2,8	13,57+3,21	12,66+4,4	p>0,05
	Δ NTSS-6	-8,03+4,45	-8,8+3,75*	-6,63+3,81*	* – p=0,048
	NTSS-9 исх.	15,96+4,23	16,06+3,03	14,9+5,14	p>0,05
	Δ NTSS-9	-9,87+4,48†	-9,78+4,58*	-6,6+4,7*†	* – p=0,009 † – p=0,011
	ВАШ исх.	6,31+1,16*	6,41+1,16*	7,04+1,4*	* – p=0,021
	Δ ВАШ	-4,14+2,25	-4,1+2,65	-3,52+2,74	p>0,05
	NIS LL исх.	12,23+6,35	10,03+4,12	11,44+5,92	p>0,05
	Δ NIS LL	-2,24+2,01*	-1,25+1,4*	-1,43+1,76	* – p=0,041
	NIS LL-сенсорная функция исх.	10,73+6,4*	7,38+3,05*†	9,94+5,6†	* – p=0,011 † – p=0,018
	Δ NIS LL-сенсорная функция	-2,2+1,87*†	-1,18+1,79*	-1,23+1,51†	* – p=0,047 † – p=0,014

Исх. – исходно; Δ – динамика; \*, † и ‡ – p<0,05.

Показатель NTSS-9 дает оценку таким симптомам, как стреляющие и ноющие боли, жжение, аллодиния, статическая гипералгезия, покалывание, онемение, зябкость и судороги. Показатель NTSS-6 оценивает только шесть из вышеперечисленных признаков. Зябкость и судороги в этом показателе не учитываются, а из аллодинии или гипералгезии принимается во внимание лишь один наличествующий [10]. Важно подчеркнуть, что динамика NTSS-6 на фоне приема 300 мг 3 раза в сутки, хотя и не достоверно (p=0,11), но превышала таковую для однократного приема 900 мг. Аналогичные результаты выявлены и для показателя NTSS-9, динамика изменений которого у больных, принимавших АЛК в дозе 900 мг/сут однократно или по 300 мг трижды в сутки, была не достоверна (p=0,095). Полученные результаты свидетельствуют о сохранении эффективности АЛК при уменьшении одноразовой дозы препарата с целью предотвращения НЯ.

Для анализа причин эффективности и неэффективности терапии АЛК нами проведен анализ групп пациентов, достигших и не достигших конечной точки исследования («отвечающие» n=86 и «не отвечающие» n=29). Была выявлена умеренная корреляция между уровнем HbA<sub>1c</sub>, показателями шкал NIS LL и NIS LL-сенсорная функция и частотой ответа на терапию АЛК (R Spearman=0,251; p=0,007 // r=0,32; p=0,00077 // r=0,31; p=0,0015 соответственно). В качестве дополнительной точки стратификации уровня гликированного гемоглобина мы выбрали значение HbA<sub>1c</sub>≤8%. Эффективность АЛК, как и в работе Бреговского В.Б. [11], оказалась значительно выше у лиц с суб- и компенсированным СД при умеренном сенсорном нарушении (NIS LL «сенсорная функция» = 6,79 + 3,14) (табл. 3).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования доказали, что уровень HbA<sub>1c</sub><8% и сохранная тактильная чувствительность являются предикторами эффективной тера-

пии АЛК, что непременно следует учитывать в повседневной клинической практике, а уровень HbA<sub>1c</sub>=8,0% является предельно допустимым для эффективной терапии АЛК.

Для оценки влияния исходного состояния углеводного обмена на эффективность терапии АЛК все пациенты, независимо от режима дозирования препарата, были стратифицированы по уровню HbA<sub>1c</sub> перед началом лечения (табл. 4) [12].

Достоверного влияния степени компенсации СД на динамику TSS и ВАШ в нашем исследовании выявлено не было. Однако декомпенсация СД сопровождалась более выраженной болевой симптоматикой по шкале ВАШ (p=0,021). Анализ других показателей выявил более четкую зависимость эффективности терапии АЛК от исходной степени компенсации СД. Так, у пациентов с исходными уровнями HbA<sub>1c</sub><7,0% и HbA<sub>1c</sub> 7,0-7,5% наблюдалась максимальная динамика показателей NTSS-6 и NTSS-9. Более того, именно у этих пациентов отмечено достоверно большее снижение степени неврологических нарушений по показателям NIS LL и NIS LL-сенсорная функция. Неожиданной находкой оказался факт наличия достоверно более выраженных сенсорных нарушений в группе компенсированных (HbA<sub>1c</sub><7,0%) и некомпенсированных (HbA<sub>1c</sub>>7,5%) больных. Наличие выраженных сенсорных нарушений при декомпенсации СД件 понятно и объяснимо. Обнаружение таких же сенсорных нарушений в группе компенсированных больных, скорее всего, можно объяснить следующим. HbA<sub>1c</sub> считается надежным показателем, отражающим степень и длительность гипергликемии за предшествующие три месяца жизни больного и позволяющим косвенно судить о гликемии в течение этого периода времени. Однако следует признать тот факт, что даже такой убедительный критерий, как HbA<sub>1c</sub>, не является абсолютным «золотым стандартом» при оценке истинного состояния углеводного обмена. Действительно, HbA<sub>1c</sub> не всегда отражает вариабель-

Таблица 5

Распределение частоты возникновения НЯ в зависимости от режима терапии АЛК				
НЯ	Сравниваемые группы			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	600 × 1 мг р/сут	300 × 2 мг р/сут	900 × 1 мг р/сут	300 × 3 мг р/сут
n	6	2*	11*	3

\* p=0,018

Таблица 6

Частота возникновения видов НЯ		
Описание НЯ	n	%
Диарея	1	4,55%
Тошнота	2	9,1%
Боли в эпигастрии	6	27,3%
Изжога	7	31,8%
Обострение язвенной болезни желудка	2	9,1%
Аллергическая реакция	3	13,6%
Другое	1	4,55%

ность гликемии, эпизоды снижения уровня глюкозы крови, в том числе критические, опасные для жизни. Нельзя исключить, что причиной выраженных сенсорных нарушений в группе больных с уровнем  $HbA_{1c} < 7\%$  явились гипогликемические состояния и частые значительные колебания гликемии, негативно отразившиеся на функциональном состоянии периферической нервной системы. В любом случае выявленный факт требует дополнительного исследования и глубокого анализа.

По окончании основного периода исследования (3 мес.) пациенты, достигшие конечной точки ( $n=86$ ), перешли в фазу наблюдения (9 мес.). Основной задачей последующего наблюдения был анализ частоты возникновения рецидивов, т.е. возобновления болевой симптоматики с показателями  $VAШ > 40$  мм и/или  $TSS > 7,5$ . В нашем наблюдении рецидивирование болевой симптоматики было отмечено в 36% случаев (у 31 из 86). Частота рецидивов и время их возникновения не зависели от режима дозирования АЛК. Единственно, выявлена умеренная корреляция между уровнем  $HbA_{1c}$  и риском развития рецидива ( $R$  Spearman = 0,37;  $p=0,0036$ ). Так, в группе больных

без рецидивирования болевой симптоматики уровень  $HbA_{1c}$  был достоверно ниже, чем у пациентов с рецидивами ( $7,38 \pm 1,05\%$  vs.  $8,05 \pm 0,9\%$ ;  $p=0,013$ ).

В ходе клинического исследования неизвестных ранее НЯ при приеме АЛК выявлено не было. Всего было зафиксировано 22 эпизода НЯ, в основном – диспепсические (табл. 5, 6). Максимальное количество нежелательных явлений было зарегистрировано в группе больных, получавших АЛК в дозе 900 мг однократно. Достоверные различия при этом были выявлены лишь в сравнении с группой самого щадящего назначения АЛК по 300 мг дважды в сутки. Различия в частоте НЯ между остальными группами были не достоверны.

## Заключение

- Различные режимы назначения АЛК (600 мг × 1 раз/сут, 300 мг × 2 раза/сут, 900 мг × 1 раз/сут, 300 мг × 3 раза/сут) при лечении болевой формы ДПН по показателям TSS, VAШ, NIS LL и NIS LL-сенсорная функция одинаково эффективны.
- Прием АЛК по 300 мг 3 раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и NTSS-9.
- Наибольшая эффективность терапии АЛК наблюдается у пациентов с исходным уровнем  $HbA_{1c} < 7,5\%$ .
- Частота рецидивов болевой симптоматики не зависит от предшествующей схемы назначения АЛК, а определяется исходным уровнем  $HbA_{1c}$  («без рецидивов»  $7,38 \pm 1,05\%$  vs. «рецидивы»  $8,05 \pm 0,9\%$ ;  $p=0,013$ ).
- Высокий уровень  $HbA_{1c}$  ( $> 8,0\%$ ), тяжелые сенсорные нарушения, в частности нечувствительность, определенная при исследовании с помощью монофиломота, могут служить предикторами низкой эффективности терапии АЛК.

## Литература

1. Boulton A.J.M., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosencio J.M. Diabetic Somatic Neuropathies // *Diab. Care.* – 2004. – Vol. 27, № 6, Jun. – P. 1458–1486.
2. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrdich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Sami-gullin R., Schuette K., Strokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With  $\alpha$ -Lipoic Acid (The SYDNEY Trial) // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P. 770–776.
3. Foster T.S. Efficacy and Safety of  $\alpha$ -Lipoic Acid Supplementation in the Treatment of Symptomatic Diabetic Neuropathy // *The Diabetes Educator.* – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 111–117.
4. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Gureva I., Low P., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral Treatment With  $\alpha$ -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial) // *Diabetes Care.* – 2006. – 29. – P. 2365–2370.
5. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P. and Low P.A. «Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis» // *Diabetic Medicine.* – 2004. – 21. – P. 114–121.
6. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мыскина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека.* – 2006. – № 17. – С. 89–94.
7. Rosak C., Höffken P., Baltes W., Drinda H., Ulrich H., Tritschler H.J., Etze M. & Blume. Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von  $\alpha$ -Lipoic-säure (Thioct-säure) bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern mit diabetischer Polyneuropathy // *Diabetes Stoffwechsel.* – 1996. – 3. – P. 23–26.
8. Peter G., Borbe H.O. Absorption of [7,8- $^{14}C$ ]  $\alpha$ -lipoic acid from in situ ligated segments of the gastrointestinal tract of the rat // *Drug Res.* – 1995. – 45. – P. 293–299.
9. Peter G. & Borbe H.O. Untersuchungen zur Absorption und Verfügbarkeit der Thioctsaure als Grundlage der klinischen Wirksamkeit der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie // *Diabetes Stoffwechsel.* – 1996. – 5. – P. 12–16.
10. Bastyr E.J., Price K.L., Bril V. MBBQ Study Group: Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Ther.* – 2005. – 27. – P. 1278–1294.
11. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // *Терапевт. архив.* – 2005. – № 10. – С. 15–19.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М., 2009. – Изд-е 4-е – 102 с.

**Храмылин Владимир Николаевич**

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ, ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва  
**E-mail: Khramilin\_RGMU@mail.ru**

Демидова Ирина Юрьевна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФУВ, ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

Игнатова Ольга Юрьевна

старший лаборант кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ, ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва