

# Рациональная фармакотерапия диабетической периферической невропатии: взгляд клинического фармаколога

Профессор М.В. Журавлева<sup>1,2</sup>, Г.И. Городецкая<sup>1,2</sup>, профессор А.Б. Прокофьев<sup>1,2</sup>, профессор В.Г. Кукес<sup>1,2</sup>, профессор В.В. Архипов<sup>1,2</sup>, Т.М. Пономаренко<sup>2</sup>, Л.М. Красных<sup>1,2</sup>, Т.А. Родина<sup>1,2</sup>, профессор С.Ю. Сереброва<sup>1,2</sup>, профессор Е.В. Ших<sup>1,2</sup>, профессор А.В. Соколов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

## РЕЗЮМЕ

В мире неуклонно растет число пациентов с сахарным диабетом (СД). Одним из наиболее частых осложнений диабета становится развитие диабетической периферической невропатии (ДПН). В настоящее время в терапии ДПН придерживаются следующих основных стратегий: строгий контроль гликемии, контроль других факторов риска, симптоматическая терапия, в т. ч. хронической боли с помощью антиконвульсантов и антидепрессантов, и патогенетическая терапия, направленная на замедление прогрессирования поражения нервов.

Для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ДПН в комплексе с препаратами для строгого контроля гликемии, коррекции факторов риска и симптоматической терапии возможно назначение препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК), которые обладают наибольшей доказательной базой среди средств патогенетической терапии. При этом, как оказалось, есть большие различия в биодоступности различных препаратов АЛК для перорального приема, и только препараты с быстрым высвобождением действующего вещества могут по своим характеристикам сравниться с препаратами АЛК для парентерального введения.

**Ключевые слова:** диабетическая периферическая невропатия, нейропатическая боль, альфа-липоевая кислота.

**Для цитирования:** Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Прокофьев А.Б. и др. Рациональная фармакотерапия диабетической периферической невропатии: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2017. № 25. С. 1863–1867.

## ABSTRACT

Rational pharmacotherapy of diabetic peripheral neuropathy: a view of a clinical pharmacologist

Zhuravleva M.V.<sup>1,2</sup>, Gorodetskaya G.I.<sup>1,2</sup>, Prokofev A.B.<sup>1,2</sup>, Kukes V.G.<sup>1,2</sup>, Archipov V.V.<sup>1,2</sup>, Ponomarenko T.M.<sup>2</sup>, Krasnykh L.M.<sup>1,2</sup>, Rodina T.A.<sup>1,2</sup>, Serebrova S.U.<sup>1,2</sup>, Shikh E.V.<sup>1,2</sup>, Sokolov A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The number of patients with diabetes is steadily growing in the world. One of the most frequent complications of diabetes is the development of diabetic neuropathy. Currently, there are the following basic strategies of diabetic neuropathy treatment: tight glycaemic control, control of other risk factors, symptomatic therapy, including symptomatic therapy of chronic pain with anticonvulsants and antidepressants, and pathogenetic therapy aimed at slowing the progression of nerve damage.

To improve the quality of medical care for patients with DPN, the drugs for tight glycaemic control, correction of risk factors and symptomatic therapy, can be used in complex with the drugs containing alpha-lipoic acid (ALA), which have the largest evidence base among the drugs of pathogenetic therapy. However, as it turned out, there are big differences in the bioavailability of various oral ALA preparations, and only those with a rapid release of the active substance can be compared in their characteristics with ALA preparations for parenteral administration.

**Key words:** diabetic peripheral neuropathy, neuropathic pain, alpha-lipoic acid.

**For citation:** Zhuravleva M.V., Gorodetskaya G.I., Prokofev A.B. et al. Rational pharmacotherapy of diabetic peripheral neuropathy: a view of a clinical pharmacologist // RMJ. 2017. № 25. P. 1863–1867.

## Актуальность темы

По данным ВОЗ, за 2016 г. число людей с сахарным диабетом (СД) возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. [1]. По данным федерального регистра больных СД, в РФ на окончание 2016 г. с указанным диагнозом состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0% населения).

Наиболее частое осложнение СД, поражающее до 50% пациентов, – диабетическая периферическая невропатия (ДПН) [2]. Под ДПН подразумевают поражение перифери-

ческих нервов у пациентов с СД обоих типов, когда другие причины невропатии исключены. Другими причинами ДПН часто являются алкоголизм и прием некоторых препаратов (например, химиотерапия при раке) [2]. Выделяют также невропатии, связанные с дефицитом витаминов, воспалительным поражением нервов, наследственными заболеваниями.

Полиневропатия приводит к значимому снижению качества жизни пациентов. Это комплексное поражение нер-

вов – чувствительных, двигательных и автономных – зачастую плохо поддающееся коррекции. Выделяют первичные симптомы, такие как гиперестезия, боль, потеря чувствительности, и вторичные осложнения: язвы на ногах, нарушение работы сердца, кишечника, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Эти осложнения, в свою очередь, могут приводить к таким последствиям, как падения, переломы, развитие мочевого инфекции. По данным недавних исследований установлена также связь между апноэ во сне и невропатией при СД 2-го типа [3]. Пациенты с диабетом и невропатией в 3 раза чаще подвергаются не-травматической ампутации конечностей [4]. Данная статья посвящена лечению ДПН как наиболее частому осложнению СД, влияющему на качество жизни этих пациентов.

Среди симптомов ДПН следует выделить:

1) сенсорные симптомы – негативные (потеря чувствительности, онемение, потеря баланса тела из-за нарушения проприоцептивности) и позитивные (парестезии и гиперестезии);

2) моторные симптомы – дистальная и проксимальная слабость конечностей, проявляющаяся в т. ч. нарушением координации движений. Чаще сенсорные и моторные симптомы сочетаются, при этом слабость конечностей выражена умеренно по сравнению с невропатиями другого генеза. Зачастую могут поражаться глазодвигательные нервы, приводя к нарушению зрения;

3) симптомы автономной невропатии (поражаются сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система и потовые железы): ортостатическая гипотензия (как следствие, обмороки), синдром постуральной тахикардии, «немая» ишемия миокарда, дисфагия, кишечная и желудочная диспепсия, эректильная дисфункция, нарушение нейрогенной регуляции мочевого пузыря, сексуальные дисфункции у женщин, плохая переносимость жары и повышенная потливость.

Внимание к таким симптомам необходимо для своевременной диагностики и коррекции проявлений ДПН у пациентов с СД любого типа. При этом следует иметь в виду, что у пациентов с диабетом 1-го типа до развития симптома ДПН проходит обычно много лет, тогда как у части пациентов с диабетом 2-го типа на момент постановки диагноза диабета уже имеются симптомы ДПН.

Кроме того, важной особенностью ДПН является наличие болевой формы. Болевой синдром как в острой, так и в хронической форме встречается у каждого третьего пациента, более выражен при СД 2-го типа и у женщин [5]. Часто симптомы беспокоят пациентов и ночью, приводя к нарушениям сна, что в сочетании с болевым синдромом днем значительно снижает активность таких пациентов, а также ассоциируются с высокой тревогой и депрессией [6]. Это, так же как и связь между ДПН, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертью от сердечно-сосудистых причин [7], определяет необходимость пристального внимания клиницистов к лечению и профилактике этого осложнения.

### **Роль лекарственной терапии ДПН**

Особенности клинической картины ДПН в зависимости от стадии, классификация, а также специфические методы диагностики, в т. ч. ранней, в досимптомной фазе, освещены в специализированных статьях и руководствах. Мы же остановимся на терапии этого осложнения.

В лечении ДПН принципиально можно выделить две терапевтические стратегии: 1) симптоматическую терапию и

2) замедление прогрессирования ДПН. При этом следует понимать, что лучшая профилактика ДПН, как и других осложнений диабета, – это контроль гликемии. В 2012 г. в Кохрановском обзоре было подчеркнуто, что строгий контроль гликемии предупреждает развитие клиники невропатии, уменьшает нарушения нервной передачи и вибрационной чувствительности у пациентов с диабетом любого типа [8]. Возможности и требования к гликемическому контролю у больных диабетом также изложены в соответствующих руководствах и в данной статье не освещаются.

Говоря о стратегиях профилактики невропатии, следует отметить, что недостаточный контроль гиперлипидемии связан с более тяжелым течением невропатии и более яркой симптоматикой [4]. Также в профилактике развития невропатии могут иметь значение такие общие факторы риска, как ожирение, курение, артериальная гипертензия, длительность СД [7].

В контексте симптоматического лечения ДПН нельзя не сказать о профилактике основных проявлений ДПН. О возможных последствиях СД и существующих способах профилактики осложнений при ДПН пациенты узнают в школе «диабетической стопы», где им расскажут об основных правилах контроля заболевания. Некоторые проявления ДПН можно контролировать немедикаментозно. Например, в терапии ортостатической гипотензии могут быть полезны увеличение потребления соли и жидкости, ношение компрессионного трикотажа и избегание провоцирующих симптомы ситуаций, в частности падений [9].

К основным группам лекарственных препаратов, используемых при ДПН относятся:

– симптоматические препараты для лечения автономной невропатии: прокинетики, эритромицин и доксицилин, антидиарейные средства, препараты для коррекции эректильной дисфункции, альфа-адреноблокаторы и препараты коры надпочечников при тяжелой ортостатической гипотензии;

– антидепрессанты и антиконвульсанты в терапии болевого синдрома;

– ингибиторы альдозазы, альфа-липовая кислота и антиоксиданты в качестве экспериментального патогенетического лечения.

Лекарственная терапия должна быть направлена на контроль симптомов для улучшения качества жизни пациентов с ДПН.

### **Препараты, используемые в симптоматической терапии автономной невропатии**

Терапия автономных проявлений ДПН мало отличается от стандартной терапии этих состояний у любого типа больных.

Причина гастроинтестинальных симптомов при ДПН – атония кишечника. К наиболее подходящим медикаментозным препаратам относятся прокинетики (метоклопрамид, домперидон) и эритромицин [9, 10], в терапии запора могут быть полезны осмотические слабительные (лактолоза) [10]. Зачастую запоры при гастроинтестинальной форме невропатии сменяются диареей, тогда можно использовать антагонисты опиоидных рецепторов кишечника (лоперамид) [10]. Также могут быть полезны холинолитические препараты, препараты ферментов поджелудочной железы.

Ортостатическая гипотензия относительно позднее проявление автономной невропатии, ассоциированное с более высоким риском смерти пациентов с СД [9]. Лекарственная терапия при этом заболевании направлена на

поддержание артериального давления при неэффективности других мер [10]. Используются мидодрин [10], образующий активный метаболит, который является агонистом альфа<sub>1</sub>-адренорецепторов и взаимодействует с ними в артериолах и венах. Повышает тонус сосудов и артериальное давление также флудрокортизона ацетат, который является синтетическим гормоном коры надпочечников, фторированным производным гидрокортизона, обладающим высокой минералокортикоидной активностью.

При эректильной дисфункции наиболее применимым препаратом остается силденафил. При других проблемах в урогенитальном тракте могут быть полезны смазки, убирающие сухость влагалища, холинолитические препараты для коррекции дисфункции мочевого пузыря и некоторые другие [10].

Особенности применения этих лекарственных средств определяются скорее особенностями симптоматики, а не ДПН. Однако следует помнить, что чем лучше у пациента контроль гликемии, тем менее выражена у него автономная невропатия.

### **Терапия болевой формы ДПН**

Болевой формой ДПН страдают более 50% пациентов с ДПН [6]. Ведущими препаратами в этой ситуации являются антидепрессанты и антиконвульсанты [2, 6, 8], при их неэффективности рекомендуется прием опиоидных препаратов [11].

Хотя ряд клинических исследований показал эффективность трициклических антидепрессантов в терапии болевой формы ДПН [6], анализ библиотеки Кохрана за 2015 г. приводит к выводу о нежелательности назначения трициклических антидепрессантов в терапии невропатической боли в связи с их недостаточной эффективностью [12].

В группе ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, по данным исследований, в терапии болевой формы ДПН наиболее эффективным признан дулоксетин [2]. Применение дулоксетина может вызвать лекарственную зависимость, кроме того, недостаточно изучено его применение у пациентов с пониженным метаболизмом CYP2D6. Ограниченные данные предположительно указывают на более высокий уровень дулоксетина в плазме у пациентов с ДПН. Данные исследований подтверждают эффективность дулоксетина при применении в течение 12 нед. – у 50% пациентов удалось добиться снижения боли на 50% [6]. Дулоксетин не приводил к увеличению веса, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, сонливость, головокружение, запоры, сухость во рту и снижение аппетита. Эти эффекты не сильно выражены и переходящи, что позволяет говорить о хорошей безопасности дулоксетина у этой группы пациентов. Другой препарат – венлафаксин – приводил к нежелательным воздействиям на сердечно-сосудистую систему [6].

Принцип действия антиконвульсантов заключается в модулировании электрического потенциала кальциевых каналов. Использование антиконвульсантов первого поколения (карбамазепин) имеет ограниченную доказательную базу – только небольшие одноцентровые исследования [6].

Еще в 2011 г. метаанализ библиотеки Кохрана показал, что габапентин эффективен в терапии невропатической боли, при этом профиль его безопасности сравним с плацебо [13]. Оказалось, что дозы, обычно предписываемые в клинической практике, заметно ниже тех, которые тестировались в клинических исследованиях [14]. Габапентин исследовался в дозах от 900 до 3600 мг/сут, при этом наи-

более значимыми побочными эффектами были сонливость и головокружение [14]. Для их преодоления рекомендуется дробный прием препарата [2].

Другой препарат этой группы, рекомендованный в терапии болевой формы ДПН, – прегабалин [2]. Рекомендованы дозы – от 150 до 600 мг/сут. Наиболее частые побочные эффекты при этом – головокружение, сонливость, периферические отеки, головная боль и набор веса [6].

Только дулоксетин и прегабалин одобрены одновременно FDA (Food and Drugs Administration of the United States) и Европейским медицинским агентством [6].

В исследованиях опиоидных анальгетиков в терапии ДПН была показана их эффективность, однако в большинстве случаев короткий период наблюдения не позволял сделать вывод о развитии зависимости от них [6], которая является наиболее нежелательным побочным эффектом.

Некоторые исследования показали, что комбинированная терапия: антидепрессант + антиконвульсант или антиконвульсант + опиоидный анальгетик – может быть эффективнее монотерапии в увеличенных дозах [15, 16].

Есть ограниченные данные об эффективности местного лечения ДПН с помощью капсаицина и лидокаинового пластыря [17]. Проводились исследования внутривенного введения лидокаина, однако ввиду побочных кардиотоксичных эффектов такое лечение не может быть широко рекомендовано [17].

### **Патогенетическая терапия**

Для понимания возможностей патогенетической терапии необходимо обратиться к механизмам патогенеза ДПН, полная картина которого, к сожалению, до сих пор не составлена, поэтому здесь существует несколько конкурирующих теорий.

Различные теории патогенеза ДПН могут быть сведены к нескольким основным механизмам [18–20]:

- 1) неферментное (и ферментное) гликирование белка;
- 2) повышение внутриклеточной осмолярности;
- 3) нарушение деятельности K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> насоса;
- 4) окислительный стресс;
- 5) нарушение питания нерва.

Учитывая вышесказанное, в качестве патогенетических агентов рассматриваются ингибиторы альдореуктазы, которые прерывают полиоловый путь окисления (образование сорбитола), а также могут влиять на замедление перекисного окисления липидов. В 2006 г. было проведено исследование препарата эпалрестата с участием около 600 человек (289 исследуемых и 306 контрольных пациентов, получавших плацебо). Было показано, что применение эпалрестата в течение 3-х лет безопасно и эффективно уменьшало прогрессию ДПН с улучшением таких показателей, как скорость проведения по моторным и чувствительным нервным волокнам, вибрационная чувствительность и субъективные симптомы (боль, онемение, гиперестезия, ортостатическая гипотензия, мышечная слабость) [21]. Следует, однако, отметить, что наилучшие показатели были у пациентов со строгим контролем гликемии и минимальной ангиопатией. Препарат эпалрестат не зарегистрирован в России, но в России проводилось исследование препарата из группы ингибиторов альдореуктазы – изобута. На небольшой выборке (53 пациента) была показана эффективность изобута в комплексной терапии диабетической ангиопатии [22]. К сожалению, анализ Кохрана 2007 г. не показал эффективности ингибиторов альдореуктазы при ДПН [23].

Другая группа препаратов, тестируемых как препараты патогенетического лечения, – ингибиторы протеинкиназы С. Так как внутриклеточная гипергликемия вызывает активацию протеинкиназы С, то изменяется экспрессия NO-синтазы и эндотелиальных факторов роста, приводя к истончению базальной мембраны, гипоксии, пролиферации эндотелия. Ряд исследований показал определенную эффективность ингибиторов протеинкиназы в отношении симптомов ДПН, однако метаанализ 2013 г. не подтвердил достаточную эффективность этой группы препаратов [24].

Наибольшую доказательную базу из препаратов патогенетической терапии ДПН, по мнению большинства экспертов, имеет альфа-липовая кислота (АЛК) [6, 17, 25–27]. Основное действие АЛК связывают с оксидативным стрессом. Оксидативный стресс ведет к повреждению липидов миелиновой оболочки нервов и нарушению микроциркуляции внутри периферической нервной системы [25]. Кроме того, накопление продуктов перекисного окисления липидов усугубляет и другие патогенетические механизмы развития ДПН [25]. АЛК как в эксперименте, так и в клинической практике у больных СД сдвигает спектр липидов в сторону ненасыщенных жирных кислот, обеспечивая синтез белка, накопление гликогена в печени, обладает антигипергликемическим, антигипертензивным эффектами и нормализует образование митохондриального супероксида аниона, блокирует образование конечных продуктов гликирования, снижает инсулинорезистентность [26].

В 1990-х годах эффекты АЛК в лечении периферической и кардиоваскулярной автономной невропатии у пациентов с СД были изучены в ходе рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования ALADIN. Это трехнедельное исследование было проведено на 328 больных СД 2-го типа с ДПН. Эффективность АЛК в дозе 100 мг при внутривенном введении была на уровне группы плацебо-контроля, в то время как доза 600 и 1200 мг приводила к ослаблению любых сенсорных нарушений, а также боли. При обеих этих дозах были отмечены значительное улучшение тепловой чувствительности и нормализация порога вибрационной чувствительности. Доля больных, у которых был зарегистрирован ответ на применение АЛК, была максимальной (82,5%) в группе, получавшей ежедневно 600 мг, при этом эффективность ежедневной дозы 1200 мг не превосходила таковую при дозе 600 мг, но чаще сопровождалась гастроинтестинальным побочным эффектом [27].

В 2004 г. был проведен метаанализ использования парентеральных форм АЛК у пациентов с ДПН. В метаанализ вошло 4 исследования (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), в общей сложности включивших 1258 пациентов. Метаанализ подтвердил, что использование внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3-х недель приводит к улучшению клинического течения ДПН и безопасно для больных СД [28].

Дальнейшим этапом исследования стала возможность применения пероральных препаратов АЛК у пациентов с ДПН. В 2006 г. в исследовании SYDNEY 2 на 181 пациенте испытывались препараты АЛК для перорального приема в диапазоне доз от 600 до 1800 мг/сут, в сравнении с плацебо. Исследование проводилось в течение 5 нед. Все группы пациентов, получавших АЛК, показали сравнимые между собой результаты эффективности (уровень ответа в виде уменьшения симптомов на 50%) от 50 до 62%, тогда как в группе плацебо эффективность составила 26% ( $p < 0,05$ ) [29].

В 2011 г. были опубликованы данные исследования по длительному (более 4-х лет) применению АЛК в дозе 600 мг/сут перорально у пациентов с ДПН [30]. В исследование вошло 460 пациентов (233 – в группе АЛК, 227 – в группе плацебо-контроля). Результаты субъективного опросника (NIS-LL) и 7 неврологических тестов не показали по прошествии четырехлетнего периода значимого различия в симптоматике между группами ( $p = 0,105$ ), хотя отмечалась тенденция к уменьшению симптомов в группе АЛК и их нарастанию в группе плацебо. Однако применение АЛК приводило к улучшению невропатологических проявлений, особенно в отношении мышечной функции и тонких волокон [30].

Таким образом, препараты АЛК как для парентерального, так и для перорального введения могут улучшить прогноз для пациентов с ДПН.

### **Клиническая эффективность различных препаратов альфа-липоевой кислоты**

Как сказано выше, для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ДПН в комплексе с препаратами для строгого контроля гликемии, коррекции факторов риска и симптоматической терапии применяются препараты АЛК. Однако необходим тщательный отбор АЛК-содержащих препаратов, т. к. не все они ввиду особенностей своего фармакокинетического профиля подходят для терапии ДПН.

Референтным препаратом парентеральной формы АЛК для лечения ДПН в России является Тиоктацид 600 Т. У других зарегистрированных в России препаратов АЛК для парентерального применения биодоступность является максимальной, а эффективность сравнима.

Ситуация же с препаратами для перорального приема в этом вопросе отличается. В 1996 г. было проведено сравнительное исследование на здоровых добровольцах после приема эталонного раствора АЛК и таблетированной формы АЛК. Обычная таблетированная форма АЛК при всасывании не создавала концентрации, необходимой для получения желаемого терапевтического эффекта [31]. Поэтому АЛК относят к веществам с критической биодоступностью или критическим типом влияния параметров растворения на биодоступность и терапевтический эффект [32].

Для АЛК характерно колебание пиков концентраций, связанных со временем приема, зависимость от приема пищи, что затрудняет прогнозирование терапевтического эффекта и приводит к сложностям в дозировании препарата. Однако в отношении референтного препарата Тиоктацид эта проблема была преодолена с помощью технологии быстрого высвобождения (англ.: high release). Эта технология обеспечивает повышенную скорость растворения и всасывания АЛК при приеме препарата внутрь и достижения в крови концентраций, сопоставимых с раствором АЛК для парентерального введения.

В настоящее время альтернативой изучению биоэквивалентности в ряде случаев возможно исследование растворения *in vitro*, которое может быть доказательством подобия или различия данных лекарственных средств. Однородность дозирования и равенство средних масс усвояемых лекарственных форм может свидетельствовать о воспроизводимости получаемых в клинике эффектов и равной степени их выраженности. Однако на эффективность препаратов влияет не только количество активного вещества, присутствующее в лекарственной форме, но и его способность высвобождаться из нее для попадания в системный кровоток. Таким образом, раство-

римность лекарственной формы зачастую является параметром, определяющим степень биодоступности лекарственного вещества в данной лекарственной форме [33].

Во многих случаях установлена достоверная корреляция между скоростью растворения и биологической доступностью таблеток. В связи с этим исследование процесса растворения на модели *in vitro* представляет собой важный инструмент для корректной биофармацевтической оценки лекарственных средств и определения количества действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в растворенное состояние из твердой дозированной лекарственной формы [34].

В данном исследовании был проведен тест кинетики растворения двух лекарственных средств с действующим веществом – АЛК: ЛС1 (обычная лекарственная форма) и ЛС2 (лекарственная форма с быстрым высвобождением).

Профили растворения лекарственных средств ЛС1 и ЛС2 представлены на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, кинетика высвобождения АЛК в раствор с  $pH=1,2\pm 0,05$  из изучаемых препаратов различна. В нашем исследовании наблюдается высвобождение АЛК в течение 45 мин из лекарственного препарата ЛС1 на 59,9% и из ЛС2 на 88,3%. Кроме того, высвобождение АЛК из ЛС2 до уровня 60% произошло уже через 10 мин.

Терапевтическая эквивалентность лекарств зависит от многих факторов, в т. ч. от скорости и полноты высвобождения действующего вещества из ЛС. Проведенный сравнительный тест кинетики растворения показал, что профили кинетики растворения изучаемых ЛС различаются как по скорости, так и по степени высвобождения действующего вещества. В связи с этим можно предположить, что препарат ЛС1 в недостаточной степени будет абсорбироваться из пищеварительного тракта пациентов и соответственно позднее начнет действовать, а также не будет достигнут достаточный для терапевтического эффекта уровень тиоктовой кислоты в плазме.

Таким образом, различия в скорости и степени высвобождения активного вещества изучаемых препаратов свидетельствуют о возможных различиях фармакологической эффективности тестируемых препаратов АЛК в условиях *in vivo*.

Относительная биодоступность АЛК в форме Тиоктацида БВ более 60% (до 85%), что также является улучшенным показателем по сравнению с другими пероральными

препаратами тиоктовой кислоты (30–40%);  $T_{1/2}$  – 25 мин. Таким образом, при пероральном приеме наблюдается различная биодоступность и интериндивидуальная вариабельность обычной формы (59%) по сравнению с формой таблеток быстрого высвобождения (22%) [35].

Следует иметь в виду, что доказательная база применения АЛК при ДПН разработана прежде всего в отношении референтного препарата Тиоктацид в формах для перорального и парентерального введения.

Конечно, в клинической практике мы часто сталкиваемся с заменой референтного препарата на аналогичный ему по МНН. Это может быть связано с финансовой доступностью препарата, наличием или отсутствием препарата в аптечной сети. Подбирая лечение, необходимо помнить, что взаимозаменяемый лекарственный препарат – это лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [36]. И не всегда, и не всякий препарат, совпадающий с референтным по действующему веществу, будет достаточно эффективен и безопасен в лечении.

### Выводы

1. Наиболее важен в замедлении прогрессирования и профилактике ДПН – строгий контроль гликемии.
2. Симптоматическая терапия автономной невропатии при СД не отличается от терапии таких симптомов при любом другом заболевании.
3. В настоящее время трициклические антидепрессанты не рекомендованы в терапии нейропатической боли.
4. Наиболее эффективными препаратами в лечении нейропатической боли являются дулоксетин, габапентин, прегабалин. К препаратам резерва относятся опиоидные анальгетики.
5. Среди препаратов патогенетической терапии ДПН препаратом с наибольшей доказательной базой является альфа-липовая кислота в дозе 600 мг/сут. Референтный препарат АЛК – Тиоктацид.
6. Препараты АЛК для перорального приема относят к препаратам с критическим типом влияния параметров растворения на биодоступность и терапевтический эффект, что определяет необходимость тщательного изучения биодоступности этих препаратов и разработки технологий по увеличению биодоступности для лучшего терапевтического эффекта.
7. Одним из способов оценки биодоступности препаратов является оценка растворения его *in vitro*. По данным такой оценки можно предположить, что препарат АЛК с быстрым высвобождением будет быстрее абсорбироваться из пищеварительного тракта и позволит достичь достаточного для терапевтического эффекта уровня АЛК в плазме крови.
8. По данным фармакологического анализа, в настоящее время достаточная эффективность АЛК при ДПН при пероральном приеме может быть достигнута только у форм препарата с быстрым высвобождением, что подтверждено фармакокинетическим профилем у референтного (оригинального) препарата.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

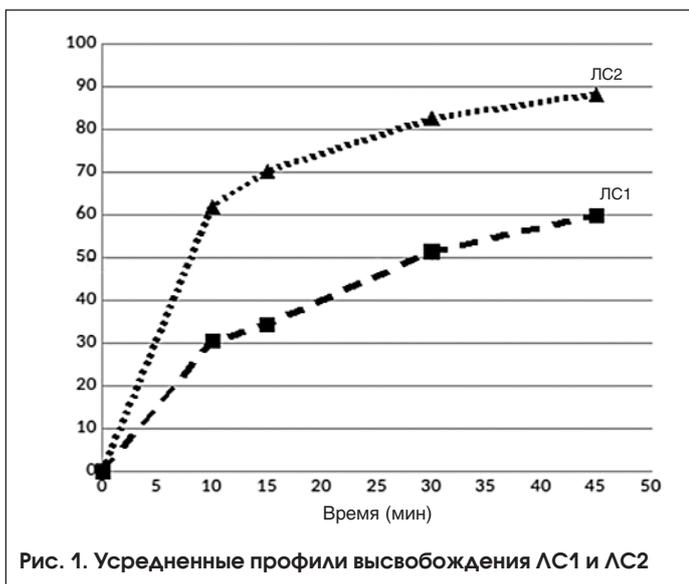


Рис. 1. Усредненные профили высвобождения ЛС1 и ЛС2