

И.А. Строков, Л.Т. Ахметжанова, О.А. Солоха,
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

Аксональная дегенерация волокон периферических нервов при сахарном диабете (СД) приводит к нарушениям чувствительности, снижению или исчезновению рефлексов, формированию слабости мышц и развитию на поздних стадиях заболевания типичных язв стоп [2]. Типичным для диабетической полиневропатии (ДПН) является симметричность поражения, дистальное нарушение иннервации (в первую очередь – в ногах), преобладание сенсорных изменений над двигательными и развитие клинической картины через 5–10 лет от начала гипергликемии.

Основной причиной развития поражения периферических нервов при СД являются метаболические нарушения, связанные с гипергликемией, и изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к эндоневральной гипоксии. По современным представлениям метаболические и сосудистые нарушения при СД обусловлены, в первую очередь, оксидативным стрессом. Митохондриальная патология, возникающая из-за действия свободного радикала супероксида, активирует регенеративные полимеразы, реагирующие на деструкцию митохондриальной ДНК. Это блокирует нормальную утилизацию глюкозы и запускает основные механизмы, определяющие патологию нервных и эндотелиальных клеток при СД [7, 8].

Для ДПН характерно наличие у больных типичных неприятных ощущений (боль, жжение, онемение, парестезии) и симптомов поражения периферических нервов (снижение чувствительности различных модальностей, рефлексов, силы мышц). Подтверждается диагноз ДПН результатами электромиографического исследования и выявлением нарушений вариабельности сердечного ритма.

Нормализация гликемии при интенсивной терапии больных СД инсулином может только уменьшить риск развития метаболических и сосудистых нарушений, но не исключает вероятность развития ДПН [22, 23]. Экспериментальные данные показывают, что нормализация уровня глюкозы в крови после длительного периода ее существования не предотвращает развитие ДПН. Хороший контроль СД с достижением целевых цифр гликемии необходим, однако этого недостаточно, следует проводить специфическую фармакотерапию с целью лечения непосредственно ДПН. Вместе с тем, не вызывает сомнения, что достижение уровня содержания глюкозы в крови, близком к эугликемии, является приоритетным в профилактике развития и обеспечении максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН.

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии ДПН предполагает, что основными препаратами для лечения

ДПН являются антиоксиданты. Во всем мире для лечения ДПН наиболее широко используется альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) [27], которая относится к естественным липофильным антиоксидантам [16, 18]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН: улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов [4, 6, 12, 15, 17, 20].

Во многочисленных клинических исследованиях показано, что у больных СД с ДПН внутривенное введение АЛК уменьшает выраженность неприятных ощущений, неврологического дефицита, улучшает функциональное состояние периферических нервов по данным электрофизиологического обследования [31]. С 1993 года по настоящее время с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) проведено изучение эффективности внутривенного введения АЛК в нескольких работах (ALADIN I, Германия; ALADIN III, Германия; SYDNEY 2, Россия; NATAN II, международное – США, Канада, Европа) [5, 27–29]. Основным показателем выраженности ДПН служили баллы по шкале Total Symptom Score (TSS), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 часов основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [3]. Показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, так как доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Стандартный метод оценки эффективности и сроки введения АЛК в этих четырех исследованиях позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [24, 26]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК при оценке динамики баллов по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем вдвое наблюдалось у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Мета-анализ динамики шкалы NIS (Neuropathy Symptom Score – Шкала невропатических симптомов, т.е. шкала неврологического дефицита) проводился только для трех исследований,



в исследовании «ALADIN I» шкала NIS не использовалась. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, внутривенным введением АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва; такие циклы повторяются 3 раза. Вместе с тем, использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях АЛК не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором АЛК фольгой. Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение трех недель, показало, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев [21].

Клинических исследований эффективности таблетированной формы АЛК несравненно меньше. Имеет смысл рассмотреть их подробно, так как во многих случаях больные СД пожилого и старческого возраста с ДПН могут иметь противопоказания к применению инфузий АЛК (например, плохое состояние вен). Кроме того, существует опасность местных реакций при введении препарата в вену в виде болевых ощущений или развития флебита. При лечении в амбулаторных условиях несомненные преимущества имеет применение таблетированной формы АЛК.

Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует от 27 до 55%, а максимальная концентрация достигается через 40–90 минут. При исследовании фармакокинетики АЛК у здоровых добровольцев и больных СД, получавших таблетки АЛК, показана линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме крови и дозой препарата в диапазоне от 200 до 600 мг [13]. Из плазмы крови АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата; через 24 часа в плазме не остается АЛК. При приеме таблеток у больных СД концентрация АЛК оказалась выше на 30–40%, чем у здоровых людей, что объясняют задержкой опорожнения желудка из-за автономной гастроинтестинальной невропатии. Это предположение имеет основание, но исследование больных СД с нормальной и сниженной скоростью опорожнения желудка не показало значительной разницы между ними в уровне концентрации АЛК. Показано, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме крови и увеличивать время установления пика концентрации, поэтому таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30–45 минут до приема пищи [11, 13]. Состояние печени не влияет на фармакокинетику АЛК у больных СД 2-го типа. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами, например, глибенкламидом и акарбозой [10]. АЛК подвергается б-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к 1988 году, когда было проведено двойное слепое исследование влияния перорального приема 600 мг АЛК в течение 84 дней у 35 больных СД с оценкой неврологического статуса и ЭМГ-показателей [14]. Не было отмечено положительного эффекта по сравнению с группой больных СД, получавших витамины группы В. Дизайн исследования

нельзя считать адекватным, так как в настоящее время известно, что тиамин, активируя транскетолазу, может патогенетически влиять на течение ДПН, улучшая состояние больных; поэтому применять его в группе контроля было некорректно.

Исследования фармакокинетики АЛК показали, что при пероральном приеме в дозе 1800 мг концентрация препарата в плазме крови была аналогична определяемой при внутривенном введении 600 мг тиоктовой кислоты [10]. В этой связи в исследовании Oral Pilot (ORPIL) Study, результаты которого опубликованы в 1999 году, доза АЛК при приеме в виде таблеток была выбрана не случайно. Проведено изучение эффективности приема в течение 3 недель таблеток АЛК в дозе 600 мг, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза – 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ($p=0,021$). Счет по шкале NDS (Neuropathy Disability Score) достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p=0,025$). Болевые симптомы, одни из основных при ДПН, оцениваемые по болевой шкале HPAL (Humburg Pain Adjective List), уменьшились на 60% в группе больных, получавших АЛК, и только на 29% – в группе пациентов, получавших плацебо. Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось [19]. Результаты исследования показали, что при необходимости лечение ДПН можно начинать не с внутривенного введения препаратов, а с приема таблеток в виде короткого курса, что приведет к существенному уменьшению позитивной и негативной невропатической симптоматики. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет оценку достоверности при статистической обработке.

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

При ДПН поражаются не только соматические волокна, обеспечивающие чувствительность и движение, но и автономные, преимущественно симпатические волокна. Поражение автономных волокон, иннервирующих сердце, в 5 раз увеличивает риск смертности и, возможно, объясняет случаи внезапной смерти больных СД. Способность препарата улучшать функцию автономных волокон важна при оценке его эффективности при ДПН. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) у 73 больных СД 2-го типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Проведен анализ динамики на фоне лечения вариабельности сердечного ритма в покое, при дыхании и при суточном мониторингировании ЭКГ (спектр мощности высоких и низких частот). 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 [27]. Таким образом, показано, что хорошо переносимая пациентами доза АЛК



в 800 мг при приеме препарата в виде таблеток способна улучшить автономную иннервацию сердца.

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2-го типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа (n=167) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа (n=174) — внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 месяцев. Третья группа (n=168) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 месяцев между 1-й и 3-й группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [21]. Таким образом, назначение после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении. Вместе с тем, вопрос о целесообразности дальнейшего приема АЛК в таблетированной форме остается открытым, так как не проведено исследования в течение полугодия после курса инфузий динамики негативной невропатической симптоматики (сила мышц, рефлекс, состояние чувствительности различных модальностей) и электромиографических показателей. В этой связи можно считать обоснованным предложение по приему после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200–1800 мг) в виде таблеток, судя по результатам исследования Sydney 2, не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Sydney 2 принимал участие 181 пациент из 5 эндокринологических и неврологических медицинских центров России и Израиля. Они получали АЛК один раз в день в дозе 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных), 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 недель после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [25]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), во второй группе — на 4,5 балла (48%), в третьей — на 4,7 балла (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 улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение. Данное исследование по дизайну напоминало исследование ORPIL, но отличалось по режиму приема дозы 1800 мг АЛК. В исследовании ORPIL препарат назначался по 600 мг 3 раза в день, а в исследовании Sydney 2 вся доза принималась однократно утром. Такая разница в дизайне исследования ставит несколько вопросов. Достижимая концентрация АЛК в плазме крови при приеме 1800 мг однократно должна быть выше, чем при приеме 600 мг три раза в день, однако и элиминация АЛК из плазмы при однократном приеме должна происходить быстрее. Что лучше? Быстрое достижение высокой концентрации или длительное поддержание ее в течение дня при трехкратном приеме? Известно, что при приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме крови от дозы препарата находилась в границах 600 мг и терялась при приеме более высоких доз. Вовсе не факт, что при приеме 600 мг и 1800 мг АЛК была очень существенная разница в концентрации препарата в крови. При приеме таблетированной формы в дозе 200 мг АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40–90 минут, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик; а что происходит

при использовании таблетированной формы в дозе 1800 мг — точно неизвестно. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55%, и АЛК быстро элиминирует из плазмы. Как при внутривенном введении, так и при приеме таблеток, через 24 часа в плазме крови не остается АЛК. Из плазмы АЛК поступает в ткани, где аккумулируется. В этой связи профиль кинетики АЛК в плазме крови не коррелирует с кинетикой препарата в тканях. Может быть, полученные результаты в исследовании Sydney 2 связаны именно с однократным приемом АЛК и именно это привело к отсутствию различия в клиническом эффекте дозы 600 мг и 1800 мг. На определенные размышления в этой связи наводят результаты оценки эффективности внутривенного введения АЛК в исследовании ALADIN 1, когда не было получено различия в клиническом действии дозы 600 мг и 1200 мг. Интересными в связи с этим представляются выводы открытого исследования, в котором сравнивались клинические эффекты доз 600 мг и 1800 мг (прием по 600 мг три раза в день) в двух группах по 15 больных с СД и ДПН [1]. По мнению авторов, клинический эффект развивается значительно раньше при использовании дозы 1800 мг АЛК.

В исследовании Nathan-1 попытались ответить на еще один крайне важный нерешенный вопрос. Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании таблеток АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способна ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании Nathan-1 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NISLL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NISLL + 7 score) согласно разработкам P.J. Dyck из клиники Mayo. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения [29]. Таким образом, таблетированная форма АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома «диабетической стопы».

В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) прием таблеток АЛК в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 недель приводил к значительному увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, которая сопровождалась уменьшением содержания в плазме крови интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1, что показывало действие АЛК на эндотелиальную дисфункцию, реализуемое через противовоспалительные и антитромботические механизмы [30].

Побочные эффекты таблеток АЛК обычно не являются тяжелыми, их частота дозозависима. В исследовании Sydney 2 побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто — тошнота, отмечены при дозе АЛК 600 мг в 13% случаев, при дозе 1200 мг — в 21% случаев, при дозе 1800 мг — в 48%. При внутривенном введении АЛК в исследовании ALADIN побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозе 1200 мг (32,6%), чем при дозе 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). Показано, что прием таблеток АЛК в дозе 1800 мг не увеличивает риск прогрессирования ретинопатии при лечении ДПН.

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что клиническое улучшение состояния больных СД с ДПН при лечении таблетками альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты является доказанным.

Список литературы находится в редакции.