

Применение альфа-липоевой кислоты для лечения симптоматической периферической нейропатии у больных сахарным диабетом: метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний

Gerritje S. Mijnhout, Boudewijn J. Kollen, Alaa Alkhalaf,
Nanno Kleefstra, Henk J. G. Biló

Резюме

Цель. Мы провели систематический обзор литературы, чтобы оценить влияние альфа-липоевой кислоты на лечение симптоматической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом.

Дизайн исследования и методы. Были изучены базы данных MEDLINE и EMBASE по ключевым словам «липоевая кислота», «тиоктовая кислота», «диабет», а также по терминам «тиоктовая кислота» и «сахарный диабет» в международной системе медицинских тематических заголовков MeSH. Были отобраны и оценены по методологическим качествам рандомизированные контролируемые испытания, проводившиеся с использованием шкалы общей оценки симптомов (шкалы TSS) как критерия измерения. Выбор исследований и оценка качества были выполнены независимо тремя наблюдателями.

Результаты. В целом, обобщенная средняя стандартизованная разница по всем испытаниям показала снижение баллов по шкале TSS на -2,26 (ДИ: от -3,12 до -1,41, $p = 0,00001$) в пользу приема альфа-липоевой кислоты. Анализ подгрупп перорального приема (-1,78 ДИ: от -2,45 до -1,10; $P = 0,00001$) и внутривенного введения (-2,81 ДИ: от -4,16 до -1,46, $p = 0,0001$) подтвердил надежность общего результата.

Выводы. При внутривенном введении в дозе 600 мг/сут в течение периода 3 недель альфа-липоевая кислота приводит к статистически и клинически значимому снижению нейропатической боли (степень рекомендации A). Пока неясно, является ли также клинически значимым статистически значимое улучшение, наблюдаемое после 3-5 недель перорального приема в дозе > 600 мг / день.

Gerritje S. Mijnhout

Department of Internal Medicine, Isala Clinics,
GK Zwolle, The Netherlands

Boudewijn J. Kollen

Department of General Practice, University Medical Centre
Groningen, University of Groningen,

Alaa Alkhalaf

Department of Internal Medicine, Isala Clinics,
GK Zwolle, The Netherlands
Department of Internal Medicine, University
Medical Centre Groningen, University of Groningen,
RB Groningen, The Netherlands
Diabetes Centre, Isala Clinics,
GK Zwolle, The Netherlands

Nanno Kleefstra

Department of Internal Medicine, University
Medical Centre Groningen, University of Groningen,
RB Groningen, The Netherlands
Diabetes Centre, Isala Clinics,
GK Zwolle, The Netherlands
Langerhans Medical Research Group,
ZG Sleenwijk, The Netherlands

Henk J. G. Biló

Department of Internal Medicine, Isala Clinics,
GK Zwolle, The Netherlands
Department of Internal Medicine, University
Medical Centre Groningen, University of Groningen,
RB Groningen, The Netherlands
Diabetes Centre, Isala Clinics,
GK Zwolle, The Netherlands

Введение

Нейропатия является микрососудистым осложнением сахарного диабета, приводящим к значительной заболеваемости и снижению качества жизни [1]. Периферическая нейропатия может проявляться в виде покалывания, жжения, боли, судорог, парестезии или онемения. Существуют убедительные доказательные данные о том, что развитие микрососудистых осложнений связано с уровнем нарушения регуляции глюкозы в течение длительного периода времени [2]. Гипергликемия стимулирует увеличение производства свободных радикалов кислорода в митохондриях (окислительный стресс), что приводит к активации четырех известных путей, которые отвечают за гипергликемические повреждения: полиолового, гексозаминового, пути протеинкиназы C и пути конечных продуктов повышенного гликозилирования – AGE [3]. Их активация приводит к повреждению эндотелиальных и нервных клеток.

Нейропатическая боль трудно поддается лечению, и стандартные анальгетики, как правило, в этом случае недостаточно эффективны [4]. Лекарства, которые в настоящее время используются для лечения нейропатической боли у пациентов с диабетом, – это, преимущественно, антидепрессанты, противоэпилептические препараты и опиоиды. Эти препараты ограничены в своей эффективности, они имеют значительные побочные эффекты и не оказывают никакого воздействия на процессы, посредством которых гипергликемия приводит к повреждению клеток [5]. Антиоксиданты, такие как альфа-липоевая кислота, теоретически могут быть эффективны в лечении диабетической нейропатии. Альфа-липоевая кислота была идентифицирована в 1951 году как кофермент в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) [6]. Альфа-липоевая кислота также является мощным антиоксидантом, который, по сообщениям авторов многих исследований на модели животных, снижает и предотвращает диабетические микро- и макрососудистые осложнения [7, 8]. Недавнее исследование на людях с сахарным диабетом 1 типа показало нормализацию относительно увеличения AGE и сокращение гексозаминового пути [9]. Предотвращая ущерб, причиненный гипергликемией, альфа-липоевая кислота может быть не только средством для обезболивания, но также способна улучшать

функцию нерва. К тому же, недавно полученные доказательные данные показывают, что альфа-липоевая кислота снижает чувствительность нейронов к боли путем селективного ингибирования нейронных кальциевых каналов Т-типа [10]. Кроме того, по сравнению с препаратами, используемыми в настоящее время, альфа-липоевая кислота имеет мало побочных эффектов [11]. В Германии применение альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической нейропатической боли официально одобрено и покрывается медицинской страховкой.

Ранее проведенный метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с применением альфа-липоевой кислоты (600 мг/сут) у больных с диабетом и нейропатической болью пришел к выводу, что **трехнедельное лечение на основе внутривенного введения альфа-липоевой кислоты (600 мг/сут) приводило к значительному, по сообщению пациентов, снижению нейропатической боли** [12]. Однако в этот метаанализ не были включены исследования, изучавшие пероральный прием альфа-липоевой кислоты. Кроме того, проведенный метаанализ не отвечал Кокрановским методологическим критериям для систематических обзоров. Протокол для предлагаемых систематических обзоров можно найти в Кокрановской библиотеке [13]. Недавно мы провели качественный систематический обзор литературы [14]. Кроме того, мы поставили перед собой задание расширить поиск литературы и выполнить количественный метаанализ. Целью данного метаанализа являлась оценка влияния внутривенного, а также перорального приема альфа-липоевой кислоты по сравнению с плацебо у пациентов с периферической диабетической нейропатией.

Дизайн исследования и методы

Поиск литературы

В ноябре 2010 года трое авторов (G.S.M., A.A. и H.K.) по отдельности провели поиск соответствующих публикаций в электронных базах данных MEDLINE с использованием поисковой системы PubMed и EMBASE. Стратегия поиска, примененная в MEDLINE, опиралась на ключевые слова «липоевая кислота», «тиоктовая кислота» и «сахарный диабет», а также на термины «тиокто-

вая кислота» + «сахарный диабет» в международной системе медицинских тематических заголовков MeSH (а также сочетания этих терминов с такими ключевыми словами как «клиническое испытание», «рандомизированное контролируемое испытание», «терапевтическое применение», «систематический обзор»). Все авторы получили одинаковые результаты.

Отбор исследований

Для отбора работ были применены следующее критерии включения: (1) РКИ альфа-липоевой кислоты, (2) исследования популяций пациентов с сахарным диабетом и периферической нейропатической болью, и (3) применение шкалы общей оценки симптомов (TSS) для оценки результатов лечения. Язык публикаций не являлся ограничением. Авторы G.S.M., A.A. и Н.К. независимо идентифицировали исследования, которые будут включены в обзор, проверяя заголовки и тезисы, загруженные из баз данных. Затем было проведено консенсусное совещание, разрешившее имевшиеся разногласия. Окончательное решение включить или исключить то или иное исследование принималось на основе рассмотрения полного текста публикации. Также были рассмотрены списки литературы выявленных исследований, чтобы обнаружить дополнительные потенциальные исследования, соответствующие критериям включения. Неопубликованные данные исследований и протоколы конференций были исключены из этого обзора.

Оценка методологического качества

Далее вышеупомянутые авторы по отдельности оценивали качество каждого исследования с использованием стандартной формы оценки для РКИ и систематических обзоров, разработанной Нидерландским Кокрановским центром (<http://www.cochrane.nl/>) (табл. 1). Уровни доказательности и уровни рекомендации были применены в соответствии с положениями Оксфордского Центра доказательной медицины, версии 2001 г. (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025/>).

Измерение результатов

Основным критерием оценки результата в данном метаанализе была шкала общих симптомов (TSS). TSS является вопросником, в котором пациенту предлагают оценить интенсивность (отсутствует,

слабый, умеренный, тяжелый) и частоту (периодически, часто, непрерывно) каждого из четырех симптомов (боль, жжение, парестезии, онемение) в баллах по шкале, в которой 0 означает отсутствие симптомов и 14,64 означает, что все четыре симптома проявляются в тяжелой форме и более или менее непрерывно присутствуют (табл. 2). Изменение по этой шкале на 30 % (или на ≥ 2 балла у пациентов с начальным счетом ≤ 4 балла) считается клинически значимым [15].

Статистический анализ

Для этого метаанализа были объединены общие результаты по пероральному приему и внутривенному введению альфа-липоевой кислоты и плацебо, основанные на оценке по шкале TSS. Метаанализ проводился с помощью программного обеспечения RevMan5 (Нордический Кокрановский центр, Кокрановское сотрудничество). Для оценки статистической неоднородности была использована статистическая модель I² [19]. Показатель I² > 30 % рассматривался как признак неоднородности. В случае неоднородности применялась модель случайных эффектов, при отсутствии неоднородности – модели фиксированного эффекта. Для оценки баллов отдельных исследований применялся метод обратной дисперсии. Когда это было возможно, мы связывались с авторами для уточнения данных. Исследования исключались из метаанализа в тех случаях, когда представленная информация была недостаточной для калькуляции стандартной ошибки. Далее для оценки обобщенного размера эффекта был применен метод Мантеля-Хензеля. В целях изучения надежности наших результатов мы провели следующий, априори заданный, анализ подгрупп: внутривенное введение и пероральный прием альфа-липоевой кислоты по сравнению с плацебо.

Мы придерживались руководства QUOROM для отчетности метаанализов рандомизированных исследований [20].

Результаты

Выявление и отбор исследований

Поиск выдал 242 публикации в Medline и 112 в Embase (рис. 1). Найденные в Embase 112 публикаций были также определены в Medline. После рассмотрения названий и тезисов 242 публикаций были отобраны 10 рандомизированных

Таблица 1. Оценка методологического качества включенных интервенционных испытаний

		Ziegler 1995 [15] ALADIN	Ruhnau 1999 [16] ORPIL	Ametov 2003 [17] SYDNEY	Ziegler 2006 [18] SYDNEY 2
(1)	Рандомизация?	да	да	да	да
(2)	Соккрытие распределения?	да	да	да	да
(3)	Ослепление пациентов?	да	да	да	да
(4)	Ослепление врачей?	да	да	да	да
(5)	Ослепление исследователей?	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ
(6)	Сравнение групп на исходном уровне?	да	да	да	да
(7)	Последующее наблюдение >80 % пациентов?	да	да	да	да
(8)	Анализ намерений лечиться?	да	да	да	да
	Уровень доказательности	1b	1b	1b	1b

плацебо-контролируемых исследований по альфа-липоевой кислоте у больных с диабетической нейропатической болью [15-18, 21-26]. После прочтения полных текстов статей два исследования были исключены [21, 22], поскольку они изучали влияние альфа-липоевой кислоты на вегетативную, а не диабетическую нейропатию. Два исследования [23, 24] были исключены, поскольку в них для измерения результата не была использована шкала TSS. Среди рецензентов не было никаких разногласий по поводу исследований, отобранных для включения.

Оценка качества методологии

Обзор по оценке методологического качества показан в таблице 1. Четыре РКИ [15-18] были хорошего методологического качества (уровень 1b). Два РКИ [25, 26] имели существенные методологические ограничения (уровень 2b). Исследование Liu et al. [26] было исключено из нашего метаанализа из-за неприемлемых методологических ограничений, в частности, отсутствия сокрытия распределения и ослепления. Исследование Ziegler и др. [25] было предложено для включения, однако статья предоставляла недостаточную информацию для расчета стандартной ошибки. Авторы обратились к исследователям для уточнения данных, однако не получили ответа на неоднократные обращения. Таким образом, это исследование также было

исключено из метаанализа.

Описательный анализ отобранных рандомизированных контролируемых испытаний

Таким образом, в наш систематический обзор и метаанализ были включены четыре РКИ. Исследованные популяции во всех четырех отобранных РКИ состояли из пациентов с периферической диабетической нейропатией [15-18]. Возрастной диапазон составлял от 18 до 74 лет, и большинство из включенных пациентов име-

Таблица 2. Шкала общих симптомов

Частота симптомов	Интенсивность симптомов			
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Периодически	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
(Почти) постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Примечание: TSS – шкала оценки нейропатических симптомов (боль, жжение, парестезия, онемение). Баллы от 0 (отсутствие симптомов) до максимальных 14,64 (все симптомы присутствуют в тяжелой форме, непрерывно).

Таблица 3. Обзор включенных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований применения альфа-липоевой кислоты у пациентов с симптоматической периферической диабетической нейропатией

Исследование, 1-й автор, год, название	Исследовательская группа		Продолжительность исследования	Доза альфа-липоевой кислоты	Способ приема	Измерение основного результата	Результаты		Разница между группами вмешательства и контроля	Уровень доказательности
	Тип пациентов	Кол-во пациентов (группа вмешательства/контроля)					Вмешательство	Контроль		
Ziegler 1995 ALADIN [15]	DM2; 18–70 лет	328 (65/63/ 66/66)	3 недели	(a) 100 мг в день (b) 600 мг в день (c) 1200 мг в день	внутривенно	TSS	(a) 7,6→4,3 (b) 7,8→2,8 (c) 7,6→3,1	6,8→4,2	-0,7 (ns) -2,4 (P < 0,001) -1,9 (P=0,003)	1b
Ruhnau 1999 ORPIL [16]	DM2; 18–70 лет	24 (12/12)	3 недели	3dd600 мг	орально	TSS	7,99→4,24	8,18→6,24	-1,81 (P=0,021)	1b
Ametov 2003 SYDNEY [17]	DM1+ DM2; 18–74 лет	120 (60/60)	3 недели	600 мг в день (за 14 дней)	внутривенно	TSS	-5,72	-1,83	-3,89 (P < 0,001)	1b
Ziegler 2006 SYDNEY 2 [18]	DM1+ DM2; 18–74 лет	181 (45/47/ 46/43)	5 недель	(a) 600 мг в день (b) 1200 мг в день (c) 1800 мг в день	орально	TSS	(a) 9,44→4,59 (b) 9,40→4,90 (c) 9,02→4,32	9,27→6,35	-1,93 (P < 0,05) -1,58 (P < 0,05) -1,78 (P < 0,05)	1b

Примечание: * – оценка разницы между группами вмешательства и контроля: без контроля;

DM – сахарный диабет;

ns – статистически незначимый;

TSS – шкала общих симптомов.

ли сахарный диабет 2 типа. Эффекты перорального приема альфа-липоевой кислоты изучались в двух исследованиях, и еще в двух исследованиях – эффекты внутривенного введения (табл. 3). Два исследования предусматривали сравнения нескольких различных доз. Дозировка альфа-липоевой кислоты находилась в пределах от 100 до 1800 мг в день. Внутривенное введение альфа-липоевой кислоты проводилось в течение трех недель, продолжительность перорального приема колебалась от трех недель до шести месяцев.

Во всех исследованиях сообщалось о значительном улучшении по шкале TSS. В этих исследованиях в среднем наблюдалось улучшение по шкале TSS на 50 % при пероральном приеме или внутривенном введении как минимум 600 мг в день. Однако сравнение с лицами в контрольных группах показало, что снижение по шкале TSS было на самом деле меньшим, чем клинически соответствующий порог 30 % [15], поскольку в контрольной группе показатели по шкале TSS также снижались. Это было особенно заметно в исследованиях, где аль-

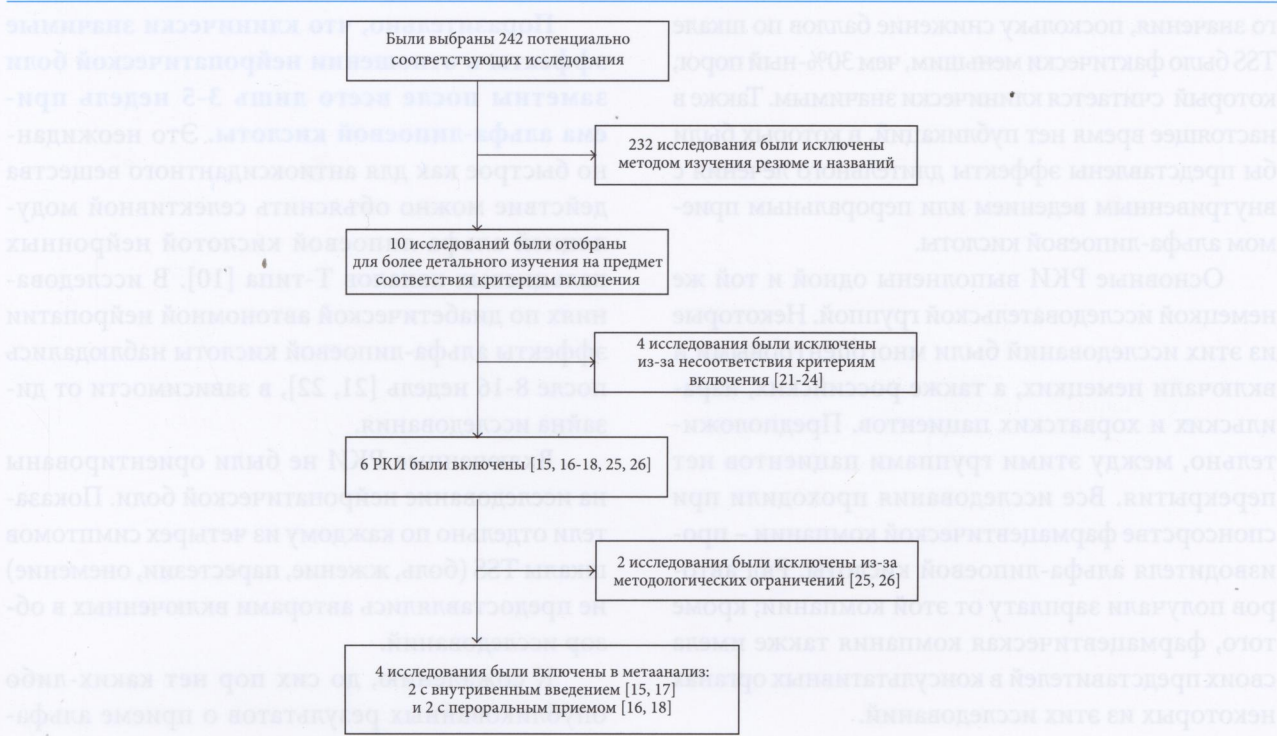


Рис. 1. Схема отбора и включения

фа-липоевую кислоту принимали перорально. В одном исследовании, в котором альфа-липоевую кислоту вводили внутривенно, в группе вмешательства так было показано снижение по шкале TSS более чем на 30 % по сравнению с контрольной группой [16]. Дозы, превышающие 600 мг в день, не приводили к дальнейшему улучшению по шкале TSS и были связаны с большей частотой побочных эффектов, такие как тошнота, рвота и головокружение. Побочные эффекты, наблюдаемые при дозах ≤ 600 мг в день, не отличались от таковых в группе плацебо. Анализ безопасности лечения альфа-липоевой кислотой пациентов с диабетической полинейропатией в течение 4 лет [27] показали, что приверженность лечению и прекращение лечения из-за плохой переносимости не различались между группами плацебо и лечения. Однако показатели серьезных неблагоприятных событий были выше в группе альфа-липоевой кислоты (38,1 %) , чем в группе плацебо (28,0 %) [27]. Из всех сообщенных побочных эффектов только ЧСС и нарушения сердечного ритма наблюдались значительно чаще у пациентов, получавших альфа-липоевую кислоту, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (6,9 % против 2,7 % , $P=0,047$) [27] .

Метаанализ

В целом, обобщенная стандартизированная средняя разница по данным всех испытаний показала снижение показателей по шкале TSS на -2,26 (ДИ: от -3,12 до -1,41, $p=0,00001$) в пользу терапии альфа-липоевой кислотой (табл. 4). Результат анализа подгрупп при пероральном приеме (-1,78 ДИ: от -2,45 до -1,10 , $p=0,00001$) и внутривенном введении (-2,81 ДИ: от -4,16 до -1,46, $p=0,0001$) подтвердили надежность общего результата (табл. 5 и 6).

Обсуждение

Изучение четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований уровня 1b, включенных в данный метаанализ, показывает наличие доказательных данных, подтверждающих, что **альфа-липоевая кислота вызывает значительное и клинически значимое снижение нейропатической боли при приеме в течение периода трех недель в дозе 600 мг в день (степень рекомендации A)**. Однако статистически значимые улучшения, наблюдаемые при пероральном приеме альфа-липоевой кислоты в течение в течение 3-5 недель в дозе ≥ 600 мг в сутки, вероятно, не имеют клиническо-

го значения, поскольку снижение баллов по шкале TSS было фактически меньшим, чем 30%-ный порог, который считается клинически значимым. Также в настоящее время нет публикаций, в которых были бы представлены эффекты длительного лечения с внутривенным ведением или пероральным приемом альфа-липоевой кислоты.

Основные РКИ выполнены одной и той же немецкой исследовательской группой. Некоторые из этих исследований были многоцентровыми и включали немецких, а также российских, израильских и хорватских пациентов. Предположительно, между этими группами пациентов нет перекрытия. Все исследования проходили при спонсорстве фармацевтической компании – производителя альфа-липоевой кислоты. Ряд авторов получали зарплату от этой компании; кроме того, фармацевтическая компания также имела своих представителей в консультативных органах некоторых из этих исследований.

Поразительно, что клинически значимые эффекты в отношении нейропатической боли заметны после всего лишь 3-5 недель приема альфа-липоевой кислоты. Это неожиданно быстрое как для антиоксидантного вещества действие можно объяснить селективной модуляцией альфа-липоевой кислотой нейронных кальциевых каналов Т-типа [10]. В исследованиях по диабетической автономной нейропатии эффекты альфа-липоевой кислоты наблюдались после 8-16 недель [21, 22], в зависимости от дизайна исследования.

Включенные РКИ не были ориентированы на исследование нейропатической боли. Показатели отдельно по каждому из четырех симптомов шкалы TSS (боль, жжение, парестезии, онемение) не предоставлялись авторами включенных в обзор исследований.

К сожалению, до сих пор нет каких-либо опубликованных результатов о приеме альфа-

Таблица 4. Стандартные средние различия для перорального приема и внутривенного введения альфа-липоевой кислоты по сравнению с плацебо в лечении нейропатической боли.

Исследование или подгруппа	Альфа-липоевая кислота			Плацебо				Средняя разница IV, случайно, 95 % ДИ	Средняя разница IV, случайно, 95 % ДИ
	Среднее значение	СО	Всего	Среднее значение	СО	Всего	Вес		
Ametov et al. 2003	-5,72	1,53	60	-1,83	1,97	60	18,1 %	-3,89 (-4,52, -3,26)	
Ruhnau et al. 1999	-3,75	1,88	12	-1,94	1,5	12	13,3 %	-1,81 (-3,17, -0,45)	
Ziegler et al. 1995b	-5	4,1	63	-2,6	3,2	66	13,9 %	-2,40 (-3,67, -1,13)	
Ziegler et al. 1995c	-4,5	3,7	66	-2,6	3,2	66	14,5 %	-1,90 (-3,08, -0,72)	
Ziegler et al. 2006a	-4,85	3,03	45	-2,92	3,18	43	13,7 %	-1,93 (-3,23, -0,63)	
Ziegler et al. 2006b	-4,5	3,28	47	-2,92	3,18	43	13,5 %	-1,58 (-2,92, -0,24)	
Ziegler et al. 2006c	-4,7	3,54	46	-2,92	3,18	43	13,1 %	-1,78 (-3,18, -0,38)	
Всего (95% CI)			339			333	100 %	-2,26 (-3,12, -1,41)	

Примечание: гетерогенность: $\tau^2 = 0,95$; $\chi^2 = 22,98$, $df = 6$ ($P = 0,0008$); $I^2 = 74$ %; тест на общий эффект: $Z = 5,19$ ($P < 0,00001$); IV – внутривенно; ромб обозначает обобщенную оценку общего эффекта; вес отдельных исследований основан на методе обратной дисперсии. (Для подгрупп, см. таблицу 3).

Таблиця 5. Стандартные средние различия для внутривенного введения альфа-липоевой кислоты по сравнению с плацебо в лечении нейропатической боли

Исследование или подгруппа	Альфа-липоевая кислота			Плацебо				Средняя разница IV, случайно, 95 % ДИ	Средняя разница IV, случайно, 95 % ДИ
	Среднее значение	CO	Всего	Среднее значение	CO	Всего	Вес		
Ametov et al. 2003	-5,72	1,53	60	-1,83	1,97	60	38,1 %	-3,89 (-4,52, -3,26)	
Ziegler et al. 1995b	-5	4,1	63	-2,6	3,2	66	30,4 %	-2,40 (-3,67, -1,13)	
Ziegler et al. 1995c	-4,5	3,7	66	-2,6	3,2	66	31,6 %	-1,90 (-3,08, -0,72)	
Всего (95% CI)			189			192	100 %	-2,81 (-4,16, -1,46)	

Примечание: гетерогенность: $\tau^2 = 1,14$; $\chi^2 = 10,68$, $df = 2$ ($P=0,005$); $I^2 = 81\%$; тест на общий эффект: $Z=4,07$ ($P < 0,0001$); IV – внутривенно; ромб обозначает обобщенную оценку общего эффекта; вес отдельных исследований основан на методе обратной дисперсии. (Для подгрупп, см. таблицу 3).

Таблиця 6. Стандартные средние различия для перорального приема альфа-липоевой кислоты по сравнению с плацебо в лечении нейропатической боли.

Исследование или подгруппа	Альфа-липоевая кислота			Плацебо				Средняя разница IV, случайно, 95 % ДИ	Средняя разница IV, случайно, 95 % ДИ
	Среднее значение	CO	Всего	Среднее значение	CO	Всего	Вес		
Ruhnau et al. 1999	-3,75	1,88	12	-1,94	1,5	12	24,5 %	-1,81 (-3,17, -0,45)	
Ziegler et al. 2006a	-4,85	3,03	45	-2,92	3,18	43	26,9 %	-1,93 (-3,23, -0,63)	
Ziegler et al. 2006b	-4,5	3,28	47	-2,92	3,18	43	25,4 %	-1,58 (-2,92, -0,24)	
Ziegler et al. 2006c	-4,7	3,54	46	-2,92	3,18	43	23,2 %	-1,78 (-3,18, -0,38)	
Всего (95% CI)			150			141	100 %	-1,78 (-2,45, -1,10)	

Примечание: гетерогенность: $\chi^2 = 0,14$, $df = 3$ ($P = 0,99$); $I^2 = 0\%$; тест на общий эффект: $Z=5,17$ ($P < 0,00001$); IV – внутривенно; ромб обозначает обобщенную оценку общего эффекта; вес отдельных исследований основан на методе обратной дисперсии. (Для подгрупп, см. таблицу 3).

липоевой кислоты в течение более длительного периода времени. Непрерывная долгосрочная эффективность любого лечения является крайне важным аспектом при хронических состояниях, таких как диабетическая нейропатия.

В Нидерландах стоимость применения альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг в день

варьируется в пределах от 17,15 до 75,00 евро в месяц, в зависимости от производителя [14]. Для сравнения, расходы на амитриптилин, карбамазепин, дулоксетин, габапентин и прегабалин, соответственно, составляют 3,41 , 9,38 , 35,80 , 53,75 и 71,71 евро в месяц (на основе налога Z-индекса, 2010) [28].

Наконец, типичный метаанализ во многих случаях страдает от систематической ошибки публикаций, методологических недостатков и гетерогенности. Вероятность систематической ошибки мы свели к минимуму благодаря разработке детального протокола до начала этого исследования, проведению тщательного отбора опубликованных испытаний и использованию четких критериев отбора, извлечения данных и их анализа. Кроме того, мы изучали всю совокупность рандомизированных доказательных данных, включив все соответствующие должным образом рандомизированные исследования.

Мы пришли к выводу, что внутривенное введение альфа-липоевой кислоты приводит к значительным и клинически значимым улучшениям симптоматической периферической диабетической нейропатии в краткосрочной перспективе. Результаты, которые мы представляем, являются достаточно обнадеживающими, чтобы рассматривать возможность внутривенного введения альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической нейропатии у пациентов, которые не реагируют на традиционную терапию. Остается не выясненным, являются ли статистически значимые улучшения при пероральном приеме альфа-липоевой кислоты также клинически значимыми. Чтобы изучить эффективность и перорального, и внутривенного путей введения альфа-липоевой кислоты, необходимы дополнительные исследования большей продолжительности с применением информативной шкалы оценки нейропатической боли.

Впервые опубликовано: Gerritje S.Mijnhout, Boudewijn J. Kollen, Alaa Alkhalaf, Nanno Kleefstra, Henk J. G. Bilo. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology* Volume 2012, Article ID 456279.

Литература

1. D. Ziegler, "Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come?" *Diabetes Care*, vol. 31, pp. S255–S261, 2008.
2. R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel, D. R. Matthews, and H. A. W. Neil, "10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 15, pp. 1577–1589, 2008.
3. M. Brownlee, "The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism," *Diabetes*, vol. 54, no. 6, pp. 1615–1625, 2005.
4. V. Bansal, J. Kalita, and U. K. Misra, "Diabetic neuropathy," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 82, no. 964, pp. 95–100, 2006.
5. S. B. Rutkove, "A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: Review of diabetic polyneuropathy," *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, no. 13, pp. 1451–1458, 2009.
6. L. J. Reed, B. G. Debusk, I. C. Gunsalus, and C. S. Hornberger Jr., "Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase," *Science*, vol. 114, no. 2952, pp. 93–94, 1951.
7. J. Lin, A. Bierhaus, P. Bugert et al., "Effect of R-(+)- α -lipoic acid on experimental diabetic retinopathy," *Diabetologia*, vol. 49, no. 5, pp. 1089–1096, 2006.
8. X. Yi and N. Maeda, " α -Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet," *Diabetes*, vol. 55, no. 8, pp. 2238–2244, 2006.
9. X. Du, D. Edelstein, and M. Brownlee, "Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes," *Diabetologia*, vol. 51, no. 10, pp. 1930–1932, 2008.
10. Y. L. Woo, P. Orestes, J. Latham et al., "Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway," *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 30, pp. 9500–9509, 2009.
11. U. Singh and I. Jialal, "Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes," *Nutrition Reviews*, vol. 66, no. 11, pp. 646–657, 2008.
12. D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler, P. Vargha, and P. A. Low, "Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis," *Diabetic Medicine*, vol. 21, no. 2, pp. 114–121, 2004.
13. N. Mirza, D. R. Cornblath, and S. Hasan, "Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy (Protocol)," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, article CD005492, 2005.
14. G. S. Mijnhout, A. Alkhalaf, N. Kleefstra, and H. J. G. Bilo, "Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes?" *Netherlands Journal of Medicine*, vol. 68, no. 4, pp. 158–162, 2010.
15. D. Ziegler, M. Hanefeld, K. J. Ruhnau et al., "Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid," *Diabetologia*, vol. 38, no. 12, pp. 1425–1433, 1995.
16. K. J. Ruhnau, H. P. Meissner, J. R. Finn et al., "Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy," *Diabetic Medicine*, vol. 16, no. 12, pp. 1040–1043, 1999.
17. A. S. Ametov, A. Barinov, P. J. Dyc et al., "The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 3, pp. 770–776, 2003.
18. D. Ziegler, A. Ametov, A. Barinov et al., "Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 11, pp. 2365–2370, 2006.
19. J. P. T. Higgins and S. G. Thompson, "Quantifying heterogeneity in a meta-analysis," *Statistics in Medicine*, vol. 21, no. 11, pp. 1539–1558, 2002.
20. D. Moher, D. J. Cook, S. Eastwood, I. Olkin, D. Rennie, and D. F. Stroup, "Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement," *The Lancet*, vol. 354, no. 9193, pp. 1896–1900, 1999.
21. D. Ziegler, H. Schatz, F. Conrad, F. A. Gries, H. Ulrich, and G. Reichel, "Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients," *Diabetes Care*, vol. 20, no. 3, pp. 369–373, 1997.
22. T. Tankova, D. Koev, and L. Dakovska, "Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study)," *Romanian Journal of Internal Medicine*, vol. 42, no. 2, pp. 457–464, 2004.
23. M. Reljanovic, G. Reichel, K. Rett et al., "Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II)," *Free Radical Research*, vol. 31, no. 3, pp. 171–179, 1999.
24. I. A. Stokov, N. A. Kozlova, I. V. Mozolevskii, S. P. Myasoedov, and N. N. Yakhno, "The efficacy of the intravenous administration of the trometamol salt of thioctic (alpha-lipoic) acid in diabetic neuropathy," *Vserossiiskoe Obshchestvo Psikiatrov*, vol. 99, pp. 18–22, 1999.
25. D. Ziegler, M. Hanefeld, K. J. Ruhnau et al., "Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study)," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 8, pp. 1296–1301, 1999.
26. F. Liu, Y. Zhang, M. Yang et al., "Curative effect of α -lipoic acid on peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a clinical study," *National Medical Journal of China*, vol. 87, no. 38, pp. 2706–2709, 2007.
27. D. Ziegler, P. A. Low, and W. J. Litchy, "Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial," *Diabetes Care*, vol. 34, pp. 2054–2060, 2011.
28. Farmacotherapeutisch Kompas, 2010, <http://www.fk.cvz.nl/>.