

## АЛЬФА-ЛИПОВАЯ КИСЛОТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Распространенность диабетической нейропатии в популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) заставляет искать оптимальную тактику воздействия на симптомы заболевания и возможность уменьшения прогрессирования данного осложнения. Одним из весьма перспективных лекарственных средств для лечения диабетической нейропатии является альфа-липоевая кислота (АЛК). С целью оценки эффективности и безопасности этого препарата при лечении периферической диабетической нейропатии ученые из Нидерландов (G.S. Mijnhout, A. Alkhalaf, N. Kleefstra, H.J.G. Bilo) выполнили систематический обзор 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению альфа-липоевой кислоты, результаты которого недавно были опубликованы в журнале *The Netherlands Journal of Medicine* (April 2010, 68 (4): 158-162). Предлагаем вниманию читателей краткий обзор данной работы.

Существует большой объем данных, свидетельствующих о том, что вероятность развития микрососудистых осложнений связана с длительно существующей дисрегуляцией обмена глюкозы и ее выраженностью. Гипергликемия индуцирует повышенную продукцию свободных радикалов кислорода в митохондриях (окислительный, или оксидативный, стресс), что приводит к активации четырех известных путей гипергликемического повреждения: полиолового, гексозаминового, протеинкиназа-С-зависимого и AGE-пути. Это приводит к повреждению эндотелиальных и нервных клеток.

Боль при нейропатии — состояние, которое трудно поддается лечению и при котором обычно не отмечается ответа на стандартные анальгетики. Препараты, которые в настоящее время применяются для лечения нейропатической боли при диабете, включают антидепрессанты, противосудорожные средства и опиаты. Эти лекарственные средства имеют ограниченную эффективность, значительные побочные эффекты и не влияют на процессы повреждения клеток, вызванные гипергликемией, то есть их применение не является патогенетически обоснованным.

Альфа-липоевая кислота была идентифицирована в 1951 г. как кофермент в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). АЛК оказалась мощным антиоксидантом, который, как сообщалось, снижает выраженность

микро- и макрососудистых повреждений на моделях у животных. В недавнем исследовании с участием пациентов с СД 1-го типа была показана нормализация образования конечных продуктов необратимого гликирования (AGE) и ингибирование гексозаминового пути. **Как средство, предотвращающее повреждения, вызванные гипергликемией, АЛК обладает не только обезболивающим действием, но и улучшает функцию нервов.** Кроме того, по сравнению с препаратами, применяемыми в настоящее время, АЛК имеет мало побочных эффектов.

### Материалы и методы

11 мая 2009 г. три автора данного материала осуществили поиск релевантных публикаций в электронной базе данных MEDLINE, используя поисковые системы PubMed и EMBASE. Поиск проводили с использованием терминов «липоевая кислота», «тиоктовая кислота», «диабет», терминов медицинских предметных рубрик (MeSH) «тиоктовая кислота» и «сахарный диабет». Аналогичная стратегия использовалась при поиске в EMBASE. Результаты поиска в PubMed были отфильтрованы для того, чтобы выбрать РКИ и систематические обзоры. В EMBASE был применен фильтр «доказательная медицина», что предполагало поиск в соответствующих источниках. Систематические обзоры также искали в Кокрановской библиотеке. Для исследований применяли следующие критерии включения: 1) РКИ или систематические обзоры по АЛК; 2) изучаемая популяция представлена пациентами с СД и периферической нейропатической болью; 3) применение общей шкалы симптомов (ОШС) как главный показатель результата. Также использовали критерии исключения: экспериментальные исследования; статьи, написанные не на английском языке. Авторы лично отбирали публикации, которые будут рассматриваться в обзоре, изучая их заголовки и резюме, скачанные из базы данных. Затем проводили встречу с целью обсуждения противоречий и достижения консенсуса. Окончательное решение о включении или исключении статьи из обзора принимали после анализа полных текстов публикаций.

Список литературы изучаемых публикаций также оценивали на предмет наличия потенциально подходящих работ. Неопубликованные данные и доклады с конференций не включали в этот обзор. Авторы не-

зависимым образом оценивали качество каждого исследования с использованием стандартных методов оценки РКИ и систематических обзоров, разработанных Датским Кокрановским центром (Dutch Cochrane Centre) ([www.cochrane.nl](http://www.cochrane.nl)) (табл. 1). На основании критериев Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Centre of Evidence-based Medicine, 2001) (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) оценивали доказательность и давали рекомендации.

## Результаты

### Поиск и отбор исследований

В процессе поиска было выявлено 215 публикаций в PubMed и 98 — в EMBASE. После пересмотра заголовков и резюме было выбрано десять РКИ, в которых изучали эффект АЛК у пациентов с диабетической нейропатией. Эти исследования были размещены как в MEDLINE, так и в EMBASE. После изучения полных текстов отобранных публикаций два исследования были исключены, поскольку в них изучали эффекты АЛК при автономной, а не диабетической нейропатии. Еще два исследования были исключены, так как они были написаны не на английском языке. Одно исследование исключили, потому что в нем для оценки исхода не применяли ОШС.

Один систематический обзор был выявлен в PubMed и EMBASE и включен в анализ. Протокол предлагаемого обзора был взят из Кокрановской библиотеки. Среди авторов не было разногласий относительно публикаций, отобранных для включения в анализ.

### Поисковая стратегия, которая использовалась в PubMed для выявления РКИ по применению АЛК при диабетической нейропатии

((lipoic acid OR thioctic acid OR thioctic acid[MeSH]) AND (diabete\* OR diabeti\* OR diabeto\* OR diabetes

mellitus[MeSH])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))

### Поисковая стратегия, которая применялась в EMBASE

((lipoic acid OR thioctic acid) AND (diabetes mellitus OR diabetic\*) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [metaanalysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim))

### Рандомизированные контролируемые исследования

Изучаемые популяции в пяти отобранных РКИ состояли из пациентов с периферической диабетической нейропатией. Возраст больных варьировал в пределах 18–74 лет, причем у большинства пациентов отмечали СД 2-го типа. Эффекты перорально принимаемой АЛК изучали в трех исследованиях, внутривенно — в двух и сочетанно (перорально + внутривенно) — в одном (табл. 2).

Доза АЛК составляла 100–1800 мг/сут. АЛК внутривенно вводили в течение 3 нед., а перорально препарат принимали в течение от 3 нед. до 6 мес. Первичной оценкой исхода была ОШС (табл. 3). Она представляет собой опросник, в котором пациента просят оценить интенсивность (отсутствует, слабая, умеренная или выраженная) и частоту (иногда, часто и постоянно) четырех симптомов (боль, жжение, парестезии, онемение), в результате чего получают цифровой результат, который означает: 0 — отсутствие симптомов и 14,64 — все симптомы тяжелые и в большей или меньшей степени проявляются постоянно. Изменение показателя по этой шкале на 30 %

Таблица 1. Методологическая оценка качества интервенционных исследований

№ п/п	Характеристика исследования	Ziegler (1995) ALADIN	Ruhnau (1999) ORPIL	Reljanovic (1999) ALADIN 2	Ziegler (1999) ALADIN 3	Ametov (2003) SYDNEY	Ziegler (2006) SYDNEY 2
1	Рандомизация?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
2	Скрытое распределение?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
3	Пациенты осведомлены о назначенном лечении?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
4	Врачи осведомлены о назначенном лечении?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
5	Исследователи осведомлены о назначенном лечении?	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
6	Группы исходно сравнимы? Если нет, то учитывалась ли поправка при анализе результатов?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
7	Период наблюдения завершили более чем 80 % пациентов?	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да
8	Проводился ли ИТТ-анализ?	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да
9	Уровень доказательности	1b	1b	2b	2b	1b	1b

считалось клинически значимым (либо  $\geq 2$  баллов у пациента с исходным показателем  $\leq 4$  баллов). О существенном улучшении оценки по ОШС сообщалось в четырех из пяти исследований. В этих испытаниях наблюдали уменьшение выраженности симптомов в среднем на 50 % по данным ОШС на фоне перорального или внутривенного применения препарата в дозе 600 мг/сут. Побочные эффекты, которые наблюдали при применении доз  $\leq 600$  мг/сут, не отличались от таковых при использовании плацебо.

### Методологическое качество рандомизированных контролируемых исследований

Результаты методологической оценки приведены в табл. 1.

Четыре РКИ были хорошего качества (уровень 1b). Одно РКИ имело методологические ограничения (уровень 2b), так как очень большое количество пациентов выбыли из него, ввиду чего результаты могли быть искажены. Если опустить последнее исследование, то

**Таблица 2. Обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением АЛК у лиц с симптоматической периферической диабетической нейропатией**

Основной автор исследования, год и название исследования	Исследуемая группа		Длительность исследования	Доза АЛК	Способ применения	Первичная оценка исхода	Результаты		Уровень доказательности
	Тип пациентов	Количество					Исследуемая группа	Контрольная группа	
Ziegler (1995) ALADIN	СД 2-го типа, 18–70 лет	328	3 нед.	100, 600 и 1200 мг/сут	Внутривенно	ОШС	7,6–4,3; 7,8–2,8; 7,6–3,1	6,8–4,2	1b
Ruhnau (1999) ORPIL	СД 2-го типа, 18–70 лет	24	3 нед.	600 мг 3 раза в сутки	Перорально	ОШС	7,99–4,24	8,18–6,24	1b
Ziegler (1999) ALADIN 3	СД 2-го типа, 18–65 лет	509	3 нед. + 6 мес.	а) 600 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 нед., затем 600 мг перорально 3 раза в сутки в течение 6 мес.; б) 600 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 нед., а затем плацебо 3 раза в сутки перорально 8 течение 6 мес.	Внутривенно и перорально	ОШС	После 3 нед.: а + б) 8,2–4,5; после 7 мес.: а) 8,1–4,1; б) 8,3–4,3	После 3 нед.: 8,4–5,4; после 7 мес.: 8,4–4,4	2b
Ametov (2003) SYDNEY	СД 1-го типа + СД 2-го типа, 18–74 года	120	3 нед.	600 мг/сут в течение 14 дней	Внутривенно	ОШС	–5,72	–1,83	1b
Ziegler (2006) SYDNEY 2	СД 1-го типа + СД 2-го типа, 18–74 года	181	5 нед.	600, 1200 или 1800 мг/сут	Перорально	ОШС	а) 9,44–4,59; б) 9,40–4,90; в) 9,02–4,32	9,27–6,35	1b

**Таблица 3. ОШС: система оценки нейропатических симптомов (боль, жжение, парестезии и онемение)**

Частота появления	Интенсивность симптомов			
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная
Изредка	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
(Почти) всегда	0	1,66	2,66	3,66

**Примечание: оценка может варьировать от 0 (отсутствие симптомов) до 14,64 (отмечаются все симптомы, они ощущаются постоянно и сильно выражены).**

остаются четыре исследования уровня 1b: два, в которых изучали пероральную терапию АЛК, и два — внутривенную.

## Обсуждение

Основываясь на данных четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включенных в этот анализ, можно сделать вывод, что АЛК приводит к значительному и клинически значимому уменьшению выраженности нейропатической боли при условии ее применения в течение 3 нед. в дозе 600 мг/сут (рекомендация уровня А). Удивителен тот факт, что клинически значимое влияние на нейропатическую боль наблюдается уже после 3–5 нед. терапии АЛК. Это действительно быстрое действие для антиоксидантного препарата.

В Германии АЛК является зарегистрированным и одобренным препаратом для лечения диабетической нейропатической боли, и расходы на этот препарат покрываются страховыми компаниями. У пациентов с нейропатической болью следует применять АЛК как препарат с доказанной эффективностью.

## Выводы

Внутривенная терапия АЛК быстро приводит к клинически значимому улучшению при диабетической нейропатии с болевым синдромом. Рекомендованная длительность назначения АЛК была изучена в ряде международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. **Общепринятая схема применения АЛК — это назначение внутривенно в суточной дозе 600 мг в течение 3 нед., а затем переход на пероральный прием 600–1200 мг/сут в течение 2–4 мес.**

Проведенная серьезная работа с материалами, взятыми из достоверных источников, несомненно, послужит руководством при выборе терапии у больных с полинейропатией при СД. Необходимо отметить, что раннее выявление данного осложнения и своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии поможет приостановить процесс повреждения, а также восстановить те нервные волокна, которые подлежат восстановлению.

*<http://angiology.com.ua>*