

Критическая оценка применения альфа-липоевой кислоты (тиоктовой кислоты) в лечении манифестирующей диабетической полинейропатии

Courtney E McIlduff, Seward B Rutkove

*Department of Neurology, Beth Israel
Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA*

Общая информация

Наиболее распространенным типом нейропатий, связанных с сахарным диабетом, считается диабетическая сенсорно-двигательная полинейропатия (ДСДПН), которая представляет собой синдром диффузной симметричной дисфункции нервов на определенной протяженности конечностей. Это состояние связано со значительными осложнениями, частыми обращениями за медицинской помощью и снижением качества жизни по причине имеющегося дискомфорта. Соответственно, в целях обезболивания регулярно назначаются антидепрессанты, противосудорожные препараты и опиоиды. Однако препараты этих групп редко обеспечивают полный обезболивающий эффект и не могут влиять на прогрессирование данного расстройства. Несмотря на то, что жесткий контроль глюкозы может замедлить начало или усугубление ДСДПН, достичь уровня, близкого к нормогликемии, совсем непросто. Доказательства вовлеченности окислительных процессов в патогенезе ДСДПН указывают на один потенциально важный терапевтический путь. Учитывая ее свойства как мощного антиоксиданта, альфа-липоевая кислота (АЛК) может подавлять развитие ДСДПН и ослаблять появившиеся симптомы и признаки. Этот препарат, зарегистрированный в Германии для лечения ДСДПН, в других странах широко не применяется, в силу ее неутонченной эффективности и известных побочных эффектов. В настоящей работе проведен обзор эффективности и переносимости АЛК при лечении ДСДПН с клиническими проявлениями.

Методы

Проведен поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеки с целью выявить англоязычную литературу по данной теме. Отбирались рандомизированные слепые исследования, в которых сравнивали парентеральное и пероральное введение АЛК с плацебо при лечении периферической нейропатии у взрослых пациентов с сахарным диабетом. В анализ были включены исследования с уровнем доказательности не менее 2b.

Результаты

Текущая оценка подытоживает данные 1160 участников из исследований ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2 и ALADIN III. В четырех исследованиях АЛК показала достоверные улучшения клинических проявлений ДСДПН.

Вывод

Назначение АЛК в дозе 600 мг в/в ежедневно курсом на 3 недели представляет собой хорошо переносимую и эффективную терапию

ДСДПН. Пероральная доза 600 мг в день, которая назначается сроком до 5 недель, может оказывать благотворное действие на симптомы и признаки ДСДПН без существенных побочных эффектов.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, антиоксидант, сахарный диабет, нейропатия, тиоктовая кислота.

Введение

Сахарный диабет (СД), по оценкам специалистов, к 2030 году будет диагностирован у 439 миллионов взрослых людей во всем мире (1). К осложнениям СД относятся целый ряд нейропатий, которые могут классифицироваться как очаговые или диффузные (2). Мононейропатии черепных нервов, диабетическая амиотрофия и очаговые аппендикулярные нейропатии попадают в категорию «очаговых». К «диффузным» нейропатиям относят хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию и диабетическую сенсорно-двигательную полинейропатию (ДСДПН), последний тип представляет собой состояние, характеризующееся генерализованной симметричной дисфункцией нервов на определенной протяженности конечностей (2).

Среди нейропатий, которые ассоциируются с СД, ДСДПН считается наиболее распространенной (2, 3). Распространенность ее растет от 10 % в течение первого года с момента постановки диагноза СД до 50 % – через 25 лет (4). Несмотря на то что большинство случаев протекают бессимптомно, клинически манифестирующая ДСДПН представляет собой важную клиническую проблему у пациентов с СД 1 и 2 типа (3,5). Помимо существенных показателей осложнений и смертности, ДСДПН, сопровождающаяся болевым синдромом, обуславливает эмоциональный дистресс, нарушения сна, снижение продуктивности и повышенную потребность в ресурсах медицинской помощи (6–11).

Учитывая снижение качества жизни, неудивительно, что пациенты обращаются за помощью в лечении ДСДПН (7). Чаще всего пациенты жалуются на местное повышение температуры, чувство жжения, электрического тока, острой боли и покалывания, распространяющиеся по конечностям по типу «чулок и перчаток» (8). Многие из этих симптомов относятся к проявлению нейропатии мелких нервных волокон, которая часто предшествует дисфункции более крупных нервных волокон (2). В других случаях пациенты могут жаловаться на симптомы выпадения (негативные симптомы), такие как онемение и неустойчивая походка, что указывает на поражение более крупных нервных волокон (2).

В отсутствие другой этиологии, неврологические дефициты при пробах с уколами иглой, температурным воздействием, легким прикосновением, проприорецепцией и ощущениями вибрации на определенной протяженности конечностей считаются объективными маркерами ДСДПН (2). На более поздних стадиях заболевания также могут обнаруживаться отклонения в силе и рефлексах (2, 3). Сопутствующие признаки поражения волокон нервов могут определяться в ходе

исследований проводимости нервов и электромиографии. Снижение амплитуды сенсорного ответа и скорости проведения импульса в дистальных отделах обнаруживаются раньше, чем развиваются двигательные отклонения, что таким образом указывает на параллель с клиническим течением ДСДПН (2).

Патогенез ДСДПН

Считается, что хроническая гипергликемия играет ключевую роль в патогенезе ДСДПН посредством окислительного стресса, который формируется по разнородным и взаимопересекающимся путям (12–14). Предполагается, что окислительный стресс могут вызывать усиленное выделение глюкозы по полиоловому пути, самоокисление глюкозы и накопление конечных продуктов усиленного гликозилирования; в свою очередь, окислительный стресс понижает активность Na-K-АТФазы и приводит к ишемии нервов (12, 14). В результате нисходящей инактивации закиси азота так же может развиваться эндоневральная гипоксия и поражение капилляров, а вследствие этого – повышенное сосудистое давление в сочетании со сниженным кровообращением (12). Кроме того, как сообщается, окислительный стресс в результате гипергликемии может вызывать программируемую смерть клетки (12, 14). Повышение уровня сорбитола, снижение уровня мио-инозитола, активация протеинкиназы C, изменения в клеточных процессах и отложение иммунных комплексов также могут вносить свой вклад в развитие ДСДПН (2, 12, 14).

Подходы к лечению: симптоматический и патогенетический

В качестве вспомогательных средств, в дополнение к гипогликемическим препаратам, направленным на жесткий контроль гликемии, для облегчения симптомов ДСДПН назначаются многие препараты. Руководства, основанные на доказательных принципах, рекомендуют ступенчатое применение трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина-норэпинефрина, противосудорожных препаратов, опиоидов и мексилетина (15, 16). Местнодействующие средства, такие как капсаицин и лидокаин, также рекомендуется применять (15).

Эффективность существующего подхода неадекватна, исследования показывают, что и монотерапия, и комбинированные режимы почти никогда не дают полного обезболивания (15).

До недавнего времени гликемический контроль оставался единственным вариантом лечения, который был направлен на борьбу с этиологическими факторами ДСДПН. И действительно, жесткий гликемический контроль в течение 4–5 лет может сократить, отсрочить, а может быть и предотвратить развитие неврологического дефицита, нарушений нервной проводимости и автономной дисфункции (17, 18). Несмотря на то что уровень, близкий к нормогликемии, считается эффективным

краеугольным камнем лечения, достичь и поддерживать его не всегда возможно (19, 20). Учитывая роль окислительных процессов в ДСДПН, антиоксиданты могут нести дополнительную терапевтическую пользу. Среди появляющихся новых видов лечения одним из самых обещающих считается альфа-липоевая кислота (АЛК).

Альфа-липоевая кислота (тиоктовая кислота)

Единственный жир- и водорастворимый антиоксидант (12) – R-липоевую кислоту (1, 2-дителиолан-3-пентановая кислота) – случайно открыл Снелл с соавт. в 1937 году в качестве картофельного экстракта, который требовался для бактериального роста (21); позднее вещество было описано Ридом с коллег. в 1951 году (см. рис. 1) (12, 14, 23, 24). Как выяснилось в итоге, АЛК функционирует в качестве кофактора митохондриальных ферментов и образуется эндогенно растениями и животными (14). После поглощения клетками и тканями преобразуется в дигидролипоевую кислоту (ДГЛК; DHLA) (14). АЛК и ДГЛК – мощные антиоксиданты, а вторая, к тому же, способствует регенерации других факторов, таких как витамины С и Е, помимо повышения уровня глутатиона внутриклеточно (14, 25). Кроме того, АЛК и ДГЛК функционируют как ловушки для свободных радикалов (14, 22).

Предполагается, что АЛК смягчает развитие ДСДПН путем направленного действия на реактивные типы кислорода и азота, которые вырабатываются в избыточных количествах в условиях СД (14). В клеточных культурах нейробластомы это вещество показало себя в качестве стимулятора прорастания аксонов (26). Помимо регенеративных свойств, АЛК демонстрирует защитное действие против ишемии нервов у крыс (12). Экспериментальные модели также показали, что введение АЛК может существенно сокращать экспрессию глиальных и нейрональных маркеров, снижать перекисное окисление липидов, а также помогает корректировать дефицит кровоснабжения нервов, окислительный стресс и проводимость дистальных сенсорных и двигательных нервов (13, 27, 28).

Хотя АЛК синтезируется *de novo*, она может поглощаться также из питания (25, 29, 30). Пищевые биологически активные добавки в дозах 200–600 мг, вероятно, могут возместить в 1000 раз большее количество АЛК, чем поступает с обычным питанием (30). Абсорбция в желудочно-кишечном тракте колеблется, а прием с пищей снижает усвоение (29, 30). Соответственно, АЛК рекомендуется принимать за 30–60 минут до или



Рис. 1. R-липоевая кислота
(1, 2-дителиолан-3-пентановая кислота)

минимум через 120 минут после приема пищи (14, 30). Этот антиоксидант очень быстро всасывается и выводится, максимальный уровень в крови достигается через 30–60 минут после введения, а период полураспада парентерально введенной АЛК составляет 30 минут (30, 31). Считается, что она активно метаболизируется в печени (14). Тем не менее, утверждается, что вещество безопасно при заболеваниях печени и почек (22).

Внутривенные и пероральные формы АЛК зарегистрированы для лечения ДСДПН в Германии, где ее применение покрывается страховкой. И хотя официально во многих странах они не зарегистрированы, пероральные препараты этого вещества доступны в аптеках и через Интернет в безрецептурном формате. Это вещество относительно недорогое; в валюте Новой Зеландии каждая таблетка по 600 мг стоит примерно 53 центра (33). Несмотря на такие ее качества, как безопасность, доступность и невысокая цена, АЛК пока широко не применяется отчасти еще и потому, что знаний о ее эффективности и побочных эффектах недостаточно. Цель настоящего обзора – оценить безопасность и эффективность лечения парентеральными и пероральными формами альфа-липоевой кислоты симптомов, сенсорного дефицита и отклонений в электрофизиологических показателях у взрослых с клинически манифестированной ДСДПН.

Методы

В базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеке был произведен поиск англоязычной литературы 6 апреля и 11 апреля 2011 года с применением таких терминов как «липоевая кислота», «альфа-липоевая кислота», «тиоктовая кислота», «триметамоловая соль тиоктовой кислоты», «диабет», «диабетическая нейропатия» и «болезненная периферическая нейропатия». Отбирались рандомизированные исследования, которые сравнивали применение парентеральных и пероральных препаратов АЛК с плацебо при лечении болезненной периферической нейропатии у взрослых с СД 1 и 2 типа. Также рассматривались метаанализы и систематические обзоры. Из исследований извлекались данные по побочным явлениям. Также изучались списки литературы. Исследования, в которых изучали действие АЛК на автономную нейропатию и диабетическую мононейропатию, исключались. Исследования, по которым не удавалось получить первичные данные, также исключались. Поскольку один изученный метаанализ не соответствовал стандартам Кокрановского сотрудничества, его не включили в первичный обзор (32).

Между авторами отсутствовали разногласия относительно исследований, отобранных для включения в обзор.

Результаты

Всего были отобраны пять рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований – ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDEY 2 и ALADIN III, в кото-

рых участвовало в общей сложности 1160 человек (см. сводные данные по этим исследованиям в таблицах 1 и 2). В исследуемые популяции были включены лица в возрасте от 18 до 74 лет с СД 1 и 2 типа. Средние показатели индекса массы тела варьировали от 27,7 до 30,9. В среднем, исходный уровень гликозилированного гемоглобина составлял меньше 12 %. Средняя продолжительность СД варьировала от 10,4 до 15,1 лет, в то время как длительность ДСДПН – в диапазоне от 2,8 до 5 лет. Исследования проводились в стационарных и амбулаторных лечебных центрах в Германии, России и Израиле. Исследования основывались на моно- и многоцентровом участии (20, 34–37).

В пяти исследованиях оценивали эффективность АЛК на ДСДПН с использованием трех различных типов введения лекарственного средства. В двух исследованиях оценивалась роль парентерального введения АЛК в сравнении плацебо (20, 37). Парентеральное лечение вводили отдельным группам участников в дозах 100 мг в день, 600 мг в день и 1200 мг в день. В общей сложности, в обоих исследованиях на протяжении 3 недель было проведено 14 видов лечения (20, 37). В двух других исследованиях изучали эффект от перорального введения АЛК, по сравнению с контрольными пациентами с ДСДПН (34, 35). Пероральное лечение назначали отдельным группам в общих суточных дозах на уровне 600 мг, 1200 мг и 1800 мг. Длительность лечения варьировала от 3 до 5 недель (34, 35). В одном исследовании применяли комбинацию парентеральной и пероральной форм альфа-липовой кислоты, которые вводились последовательно (36). Комбинированная терапия включала следующие режимы лечения: АЛК 600 мг в/в в день в течение 3 недель, вслед за этим 1800 мг перорально в день в течение 6 месяцев, или 600 мг в/в в день, вслед за чем плацебо перорально в течение 6 месяцев, по сравнению с лечением плацебо в/в, вслед за чем назначали пероральное введение плацебо. Общая длительность исследования составляла 7 месяцев (36).

В исследованиях применяли ряд критериев изменения результатов, включая шкалы оценки симптомов, клинические признаки и электрофизиологию. Во всех 5 отобранных исследованиях использовали субъективный критерий Общей оценки симптомов (ООС; TSS) в качестве первичной конечной точки (см. таблицу 3). ООС – это сумма наличия, тяжести и длительности режущей боли, жгучей боли, покалывания и онемения. Общие оценки могут варьировать от 0 до 14,64; пиковая оценка указывает на непрерывное наличие тяжелого дискомфорта по всем перечисленным четырем категориям симптомов. Помимо статистически значимых изменений в критерии измерения, клинически значимое улучшение индекса ООС определяли как среднюю разницу на уровне минимум 1,83 пунктов (34, 38). Кроме того, сообщались показатели вторичных критериев измерения опыта пациентов, в том числе по четырем отдельным составляющим ООС: показатель количества-тяжести-изменения (КТИ), общая оценка эффективности (ООЭ; GAE) и Гамбургский список прилагательных для описания боли (HPAL).

В дополнение к критериям субъективного улучшения, в исследованиях также измеряли эффект АЛК на поддающиеся оценке клинические признаки. К двум вторичным критериям относили Оценку улучшения нейропатии (ОУН) и ОУН в нижних конечностях (ОУН-НК). К конечным точкам также относили Шкалу инвалидности из-за нейропатии (ШИН), количественный неврологический осмотр, который предполагал интегральную оценку состояния черепных нервов, сенсорных, двигательных нервов и рефлексов.³⁹

Электрофизиологические меры оценки включали в разных случаях амплитуду, скорость и латентность большеберцового и малоберцового нервов, в дополнение к амплитуде и латентности икроножного нерва.

Эффективность АЛК: парентеральное введение

В исследование альфа-липовой кислоты при диабетической нейропатии (ALADIN) (уровень доказательности 1b) (32) были зачислены 328 пациентов с СД 2 типа. Из них 326 участников были рандомизированы в одну из четырех групп в рамках многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования. Восемьдесят два пациента получали плацебо. Участники, вошедшие в лечебные группы, получали АЛК в/в в дозах 100 мг в день ($n = 81$), 600 мг в день ($n = 77$) и 1200 мг в день ($n = 86$). Лекарственное средство вводили в течение 14 дней на протяжении 3-недельного курса лечения. На 5-й день отмечалось достоверное снижение ООС в интервенционной группе, по сравнению с плацебо; эффект сохранялся до конца лечения. В лечебной группе 100 мг в день отсутствовала достоверная разница между средними изменениями в показателях ООС, по сравнению с группой плацебо. Помимо достоверных улучшений показателя ООС, по сравнению с исходным уровнем (5 пунктов, $P < 0,001$ в группе 600 мг; 4,5 пункта $P = 0,003$ в группе 1200 мг), в группах 600 мг и 1200 мг отмечали достоверные улучшения в оценках отдельных составляющих шкалы – чувства жжения, парестезиях и онемения ($P < 0,05$). Процент пациентов, отмечавших клинически значимый ответ на лечение, достигал статистической значимости в группе 600 мг в день, по сравнению с плацебо ($P = 0,002$). Индекс HPAL показал соизмеримое снижение боли в обеих группах лечения, по сравнению с плацебо ($P < 0,001$). Врачи оценивали общую эффективность АЛК как очень хорошую или хорошую у значительно большей доли пациентов в группе лечения 600 мг в день, по сравнению с плацебо ($P = 0,001$). Лечение в дозе 1200 мг в день приводило к достоверному изменению показателя ШИН ($P = 0,03$). Из 326 первоначально зачисленных участников 260 пациентов завершили исследование. Побочные эффекты сообщались во всех группах, но их показатель достигал статистической значимости только в группе 1200 мг в день ($P < 0,05$), а к числу побочных эффектов относились головная боль, тошнота и рвота (37).

Исследование симптоматической диабетической нейропатии (SYDNEY) (уровень достоверности 1b) (37)

Таблица 1. Плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности парентеральной и пероральной форм альфа-липовой кислоты при лечении симптомов, клинических признаков и электрофизиологии диабетической сенсорно-двигательной полинейропатии

Исследование	N	Продолжительность исследования	Способ введения	Лечебные группы	Субъективные критерии улучшения, которые достигли статистической значимости, по сравнению с плацебо (P < 0,05)				Клинические критерии улучшения, которые достигли статистической значимости, по сравнению с плацебо (P < 0,05)		Электрофизиологические критерии улучшения, которые достигли статистической значимости, по сравнению с плацебо (P < 0,05)
					ООС	КТИ	ООЭ	HPAL	ОУП	ШИП	
ALADIN	326	3 недели	в/в	* АЛК 100 мг в день	×	н/п	×	×	н/п	×	н/п
				* АЛК 600 мг в день	√		√	√		×	
				* АЛК 1200 мг в день	√		×	√		√	
SYDNEY	120	3 недели ^а	в/в	* АЛК 600 мг в день	√	√ ^б	√	н/п	√	н/п	√ Дистальная латентность икроножного нерва
ORPIL	24	3 недели	п/о	* АЛК 600 мг трижды в день	√	н/п	н/п	×	н/п	√	н/п
SYDNEY 2	181	5 недель ^а	п/о	* АЛК 600 мг в день	√	√	√	н/п	×	н/п	Результаты не сообщаются
				* АЛК 1200 мг в день	√	√	√		√		
				* АЛК 1800 мг в день	√	√ ^с	√		×		
ALADIN III	509	3 недели / 6 месяцев	в/в / п/о	* АЛК 600 мг в день / плацебо	×/×	н/п	н/п	н/п	√/×	√/×	н/п
	в/в / п/о	* АЛК 600 мг в день / плацебо	×/×	н/п	н/п	н/п	√/×	н/п			

Примечания: N – количество участников, изначально включенных в исследование; √ – достоверность достигнута; × – достоверность не достигнута; а – после 1 недели вступительного плацебо-периода; б – статистическая значимость достигалась для положительных и отрицательных сенсорных, но не двигательных и автономных симптомов; с – все показатели были статистически достоверными, за исключением количества в индексе КТИ.

ООС – общая оценка симптомов; КТИ – количество, тяжесть, изменения; ООЭ – общая оценка эффективности; ОУП – оценка улучшения нейропатии; ШИН – шкала инвалидности из-за нейропатии; в/в – внутривенно; п/о – перорально; АЛК – альфа-липовая кислота; н/п – не применимо; HPAL – Гамбургский список прилагательных для описания боли.

Таблица 2. Плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности парентеральной и пероральной форм альфа-липоевой кислоты при лечении манифестирующей диабетической сенсорно-двигательной полинейропатии

Исследование	N	Продолжительность исследования	Способ введения	Лечебные группы	Процент участников, сообщавших о побочных эффектах	Побочные эффекты, которые достигли статистической значимости, по сравнению с плацебо (P < 0,05)	Типы отмеченных побочных эффектов
ALADIN	326	3 недели	в/в	* Плацебо	20,7 %	× × √	Головная боль, тошнота, рвота
				* АЛК 100 мг в день	13,6 %		
				* АЛК 600 мг в день	18,2 %		
				* АЛК 1200 мг в день	32,6 %		
SYDNEY	120	3 недели	в/в	* Плацебо	5,8 % ^a	Не сообщается	Не уточняется ^c
				* АЛК 600 мг в день	0,83 % ^a		
ORPIL	24	3 недели	п/о	* Плацебо * АЛК 600 мг трижды в день	4,17 % ^a Не сообщается	Не сообщается	Инфаркт миокарда ^d
SYDNEY 2	181	5 недель ^e	п/о	* Плацебо * АЛК 600 мг в день	21 %	× √ √	Тошнота, рвота, вертиго
				* АЛК 1200 мг в день	27 %		
				* АЛК 1800 мг в день	43 %		
				* АЛК 1800 мг в день	54 %		
ALADIN III	509	3 недели/ 6 месяцев	в/в/	* Плацебо/ плацебо * АЛК 600 мг в день / плацебо	44,6 % ^b 37,9 % ^b	× ×	Не уточняется
			п/о	* АЛК 600 мг в день/ 600 мг трижды в день	46,1 % ^b		

Примечания: N – количество участников, изначально включенных в исследование; √ – достоверность достигнута; × – достоверность не достигнута; a – показатели, рассчитанные из данных, приведенных в работе; b – показатели отражают побочные эффекты из фазы перорального приема; c – никакие побочные эффекты не считались связанными с исследуемым лекарственным препаратом; d – инфаркт миокарда случился у участника исследования из группы плацебо; в/в – внутривенно; п/о – перорально; АЛК – альфа-липоевая кислота.

было стационарным одноцентровым рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, в котором участвовали в общей сложности 120 пациентов с СД 1 и 2 типа. Шестьдесят участников были рандомизированы для получения 600 мг АЛК, другие 60 – для приема плацебо. В обеих группах проводился вступительный плацебо-период продолжительностью 1 неделю. Исследование проводилось в течение 3 недель, на протяжении которых пациентам парентерально ввели 14 доз АЛК или плацебо.

Таблица 3. Оценка общих симптомов по назойливой или режущей боли, жжению, покалываниям и онемению

Частота появления симптома	Интенсивность симптома			
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Изредка	0	1	2	3
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Непрерывно	0	1,66	2,66	3,66

Как и в результатах исследования ALADIN, достоверный лечебный эффект был впервые оценен в экспериментальной группе, по сравнению с плацебо, на 4-й день; вслед за этим наблюдали последующее стойкое улучшение. В последний день ООС пациентами в лечебной группе улучшилась в среднем на 5,72 пункта ($P < 0,001$). Кроме того, отмечалась существенное улучшение по всем составляющим ООС (боль, жжение, парестезия и онемение). В подтверждение благотворной связи между АЛК и субъективным облегчением симптомов, исследование SYDNEY показало достоверное улучшение по средним изменениям положительных и отрицательных сенсорных симптомов по индексу КТИ ($P < 0,05$), хотя по ощущениям слабости достоверного улучшения не наблюдали. Врачи оценивали общую эффективность АЛК как очень хорошую или хорошую у значительно большей доли пациентов в группе лечения 600 мг в день, по сравнению с плацебо ($P < 0,01$). Также наблюдались достоверные улучшения в показателях ОУН (2,7 пункта, $P < 0,001$). Дистальная латентность икроножного нерва была существенно короче в группе АЛК, чем в группе плацебо ($P = 0,017$); однако, никакие другие эффекты относительно влияния лечения на нервную проводимость не обнаруживались. Из 120 участников семеро, получавших плацебо, и один пациент, принимавший АЛК, сообщали о каких-то побочных эффектах без уточнений. Ни один побочный эффект не связывался причинно-следственными отношениями с исследуемым препаратом. Исследование завершили сто восемнадцать участников (20).

Эффективность АЛК: пероральный прием

В пероральном пилотном исследовании (ORPIL) (уровень доказательности 1b) (32), которое проводилось

в одном центре, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом формате, принимали участие 24 пациента с СД 2 типа. В группу плацебо были распределены 12 пациентов. Другие 12 пациентов попали в лечебную группу, в которой они получали АЛК 600 мг перорально трижды в день. Исследование показало, что 3-недельный курс перорального приема АЛК в дозе 1800 мг в сутки дает достоверное снижение среднего показателя ООС по стопам (3,75 пунктов, $P = 0,021$). Через 3 недели участники из лечебной группы также сообщали о достоверном улучшении такой составляющей ООС как жжение ($P = 0,012$). Исследование завершили 22 участника. Между группами не отмечали разницу в побочных эффектах, и конкретные побочные эффекты не назывались вообще (35).

Выводы этого исследования подкреплялись результатами многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования SYDNEY 2 суда (уровень доказательности 1b), (32) которое проводилось в течение 5 недель. В этом исследовании все 181 участников с СД 1 и 2 типа были рандомизированы для получения плацебо ($n = 43$), АЛК 600 мг в день ($n = 45$), АЛК 1200 мг в день ($n = 47$) и АЛК 1800 мг в день ($n = 46$). Лечение начинали через неделю после вступительного плацебо-периода. Достоверные улучшения по ООС наблюдались через 1 неделю в группе 1800 мг и на 2-й неделе – в группах 600 и 1200 мг. Достоверные улучшения в общей ООС сохранялись на момент окончания лечения всеми тремя активными дозами ($P < 0,05$). Как и в исследовании ORPIL, в этом исследовании препарат наиболее эффективно облегчал симптомы боли и жжения. Достоверные улучшения отмечались по индексам КТИ на фоне приема всех доз АЛК, по сравнению с плацебо ($P < 0,05$, за исключением количественного показателя в КТИ при приеме АЛК в дозе 1800 мг, $P = 0,08$). Участники во всех трех группах АЛК оценивали лечение достоверно намного лучше, чем в группе плацебо ($P < 0,05$). Интересно отметить, что достоверные улучшения по ОУН отмечались только при дозе 1200 мг ($P < 0,05$), тогда как сенсорная функция в нижних конечностях (ОУН-НК) достоверно улучшилась на фоне приема АЛК 600 мг в день на протяжении 5 недель ($P < 0,05$). Результаты по исследованию нервной проводимости не сообщаются. Из исходного числа участников (181) завершили исследование 166 пациентов. Пятнадцать пациентов вышли из исследования, преимущественно по причине развития побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и вертиго. В общей сложности, о побочных эффектах сообщали 27 % участников в группе 600 мг ($P = 0,53$), 43 % – в группе 1200 мг ($P = 0,03$) и 54 % тех, кто входил в группу 1800 мг ($P < 0,001$, по сравнению с плацебо) (34).

Эффективность АЛК: последовательный парентеральный и пероральный прием

Из 509 первоначально набранных участников многоцентровое исследование ALADIN III (уровень доказательности 1b) (32) завершили 383 пациента. Исследование проводилось в общей сложности в течение

7 месяцев, пациентов с СД 2 типа рандомизировали в одну из трех групп: в первой группе получали плацебо – сначала в течение 3-недельной в/в фазы, затем в течение последовавшей за ней 6-месячной пероральной фазы (n = 168). Во второй группе пациенты получали АЛК 600 мг в/в ежедневно в течение 3 недель, а затем в течение 6 месяцев перорально плацебо (n = 174). В третьей группе получали сначала АЛК 600 мг в/в в день в течение 3 недель, затем АЛК 600 мг трижды в день ежедневно в течение 6 месяцев (n = 167). В отличие от результатов исследований ALADIN и SYDNEY, лечение АЛК 600 мг в/в ежедневно в исследовании ALADIN III не ассоциировалось с достоверными изменениями в среднем показателе ООС по ступням, по сравнению с плацебо, через 3 недели. После дополнительных 6 месяцев перорального курса по 1800 мг в день площадь под кривой была меньше в группах активного лечения. Однако достоверная разница в симптомах по показателям ООС через 7 месяцев между лечебными и контрольной группами отсутствовала. Исследование ALADIN III продемонстрировало улучшение показателей КТИ после в/в фазы лечения АЛК 600 мг в день в течение 3 недель. Однако достоверная разница по показателям КТИ после дополнительных 6 месяцев перорального курса в дозе 600 мг трижды в день, по сравнению с плацебо, отсутствовала. Частота побочных эффектов не достигала статистической значимости между группами (36).

Резюме данных и обсуждение

Настоящая оценка основана на данных, полученных в общей сложности у 1160 участников, зачисленных в исследования ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2 и ALADIN III. В двух исследованиях с общим числом участников в 446 пациентов изучали эффективность и безопасность краткосрочного лечения АЛК парентерально в сравнении с плацебо. По сравнению с плацебо, АЛК в/в ассоциировалась с достоверными, клинически значимыми улучшениями в сенсорных симптомах и нейропатическом дефиците. Дозы 600 мг в день и 1200 мг в день давали эквивалентную пользу, однако, более высокая доза ассоциировалась с достоверно большим числом побочных эффектов, чем плацебо. Результаты подтверждались метаанализом, в котором были собраны данные в общей сложности 1258 участников из исследований ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II. Если правильность исследований была поставлена под сомнение (32, 38) работа в целом показала, что АЛК в дозе 600 мг в/в в день в течение 3 недель показывает очевидную терапевтическую пользу без значимых побочных эффектов (40). В двух исследованиях, в которых принимали участие в общей сложности 205 пациентов, изучали эффективность и переносимость краткосрочного перорального курса АЛК и плацебо. По сравнению с плацебо, пероральная АЛК смягчала симптомы и нарушения со статистически и клинически значимой степенью при общих суточных дозах в 600 мг, 1200 мг и 1800 мг. Однако отмечены свидетельства дозозависимой токсичности, когда

частота побочных эффектов достигала статистической значимости при дозе в 1200 мг и возрастала при дозе в 1800 мг в день в течение 5 недель.

Исследования, которые изучали эффективность парентеральной и пероральной форм АЛК на симптомы, признаки и электрофизиологические параметры ДСДПН, уходят корнями как минимум до 1959 года (41). Обоснованность данных этих первых давних исследований ограничивается малым размером выборки, недостаточным форматом «ослепления», отсутствием контроля в виде плацебо и потенциально неадекватными лечебными дозами (38). И если качество исследований со временем улучшилось, то даже самые последние по времени рандомизированные двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования имеют некоторые методологические ограничения (38, 42). Кроме того, ни одно из них не предоставляет данные с доказательствами 1-го класса.

Несмотря на то что исследователи, проводившие обзор этих исследований, могли подсчитать количество участников, необходимое для выявления значимой разницы в конечных точках исследования, итоговый размер выборки иногда был неадекватным из-за естественной убыли участников: частота выбывания достигала 25 % в одном из исследований, которое было включено в настоящий анализ (36). Кроме того, включение такого большого числа лечебных центров, как 71, в многоцентровых исследованиях, вероятно, вносили колебания в оценивание результатов исследований (36). В исследованиях, которые анализировались здесь, входили пациенты с СД 1 типа и СД 2 типа. ДСДПН представляет собой важную клиническую проблему в обеих этих группах пациентов, хотя патофизиология и ответ на лечение могут отличаться. Аналогичным образом, амплитуда терапевтического эффекта может зависеть от исходного состояния, а первоначальная ООС широко варьировала в различных исследованиях. Если в одно из исследований включались пациенты с исходной ООС на уровне не менее 2, то другие исследования требовали как минимум 7,5 баллов (20, 34). Параллельный прием АЛК вместе с определенными противодиабетическими препаратами и антиоксидантами также мог влиять на результаты. В трех проанализированных исследованиях критерием включения считалось лечебное питание, пероральные гипогликемические препараты и/или инсулин (35–37). Хотя детали, касающиеся видов лечения, не описываются, в одном случае авторы говорили о продолжении обычного противодиабетического лечения на протяжении всего исследования (30). Важно отметить, что не все исследования целенаправленно включали пациентов, которые применяли на тот момент или в недавнем прошлом другие антиоксиданты (20).

Если рандомизированные контролируемые исследования, которые вошли в анализ, продемонстрировали достоверные улучшения симптомов и признаков нейропатии, получено мало сведений о том, что АЛК имеет значимый эффект на нервную проводимость. Одно из возможных объяснений заключается в том, что АЛК преимущественно лечит нейропатию мелких нервных волокон, которые не поддаются измерениям электро-

диагностическими методами. С другой стороны, объективные улучшения по некоторым клиническим признакам и нервной проводимости могут наступать только через годы. Предварительные подтверждающие сведения по этой гипотезе получены в двух длительных исследованиях. Несмотря на методологические огрехи, в исследовании ALADIN II было показано, что лечение АЛК в дозах 600 мг и 1200 мг, которые вводили парентерально в течение 5 дней, а затем перорально в течение 2 лет, вело к достоверным улучшениям в нервной проводимости (30). В международном исследовании NATHAN I было показано, что нейропатия прогрессировала при введении плацебо и улучшалась при пероральном приеме АЛК в дозе 600 мг в день в течение 4 лет (43). Будущие исследования по оценке длительного приема АЛК смогут лучше определить характер эффективности и переносимости препарата на протяжении нескольких лет.

Все проанализированные исследования показывают, что АЛК безопасна при приеме один раз в день в суточной дозе 600 мг как в пероральной, так и внутривенной формах. Исследования также показали, что при суточной дозе 1200 мг один раз в день при обоих способах введения достоверно повышалась токсичность лечения через 3–5 недель (34, 37). Интересно отметить, что АЛК в общей суточной дозе 1800 мг хорошо переносилась при введении в трех дробных дозах на протяжении 6 месяцев (35, 36), но не в виде однократной суточной дозы в течение 5 недель (34). Эта тенденция свидетельствует о наличии растущей вероятности того, что АЛК в больших количествах может хорошо переноситься, если ее вводить дробными дозами. Следует отметить, что в исследованиях использовались разные лекарственные формы, что могло существенно влиять на частоту побочных эффектов и облегчение симптомов.

Имеющийся на сегодня блок сведений показывает, что и парентеральная, и пероральная формы АЛК могут приводить к статистически достоверному облегчению симптомов в течение 1 недели с последующим стойким и продолжительным улучшением (20, 34, 37). Однако остается неясным, продолжает ли траектория улучшения расти, остается стабильной или снижается на фоне продолжительного лечения и последующей отмены препарата.

В отсутствии симптомов пациенты с ДСДПН не обязательно обращаются за врачебной консультацией. Экспериментальные модели дают основание считать, что АЛК имеет защитные свойства, и начало терапии АЛК непосредственно с момента постановки диагноза СД может давать улучшенные долгосрочные результаты. Раннее начало лечения может быть особенно важным, поскольку способность организма эндогенно синтезировать АЛК снижается с возрастом при СД (30). В дополнение к оптимальному времени начала и длительности терапии АЛК, будущие исследования должны будут изучать применение АЛК в комбинации с другими антиоксидантами, учитывая многофакторную природу окислительного стресса при ДСДПН.

Несмотря на то что имеются сведения, показывающие, что и другие антиоксиданты, например витамин Е, могут значительно облегчать симптомы нейропатии и нервную проводимость у пациентов с СД 2 типа (45, 46), масштабным исследованиям, как правило, не удается показать достоверные улучшения по гипергликемии и диабетическим осложнениям (47, 48). АЛК может оказаться прекрасным способом лечения, ввиду ее уникальных свойств как антиоксиданта и инсулиномиметика. В отличие от других антиоксидантов, АЛК обладает амфифильными свойствами, что обуславливает ее действие и в водной, и в жировой среде (30). Таким образом, положительный эффект от АЛК на ДСДПН может отражать улучшение известной ее роли как кофактора в митохондриальных реакциях, а также в других системных процессах. Посредством нисходящего захвата ДГЛК и рециркуляции антиоксидантов, АЛК может инициировать каскад событий, который будет продолжать оказывать положительное действие еще долго по окончании ее метаболической трансформации (14, 22, 30). Помимо ее роли в качестве антиоксиданта, АЛК также может способствовать смягчению осложнений СД путем повышения чувствительности к инсулину и расхода глюкозы (14, 22, 30). Дальнейшие исследования должны быть посвящены изучению оптимальных комбинаций противодиабетических методов лечения и АЛК.

Выводы

Лечение АЛК в дозе 600 мг в/в в день в течение 3 недель представляет собой хорошо переносимую и эффективную терапию ДСДПН. Сходным образом, пероральная доза в 600 мг в сутки, назначаемая курсом до 5 недель, может оказывать благотворное действие на симптомы и признаки ДСДПН без существенных побочных эффектов. Несмотря на то, что единственное исследование, в котором применяли последовательно парентеральное и пероральное введение препарата, не смогло продемонстрировать достоверный эффект, все же перевешивают сведения, которые говорят в пользу применения АЛК для лечения симптомов и признаков ДСДПН. Необходимы дальнейшие рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования большего масштаба и большей продолжительности, чтобы подтвердить имеющиеся данные и представить более глубокий взгляд на долгосрочную эффективность АЛК.

Раскрытие информации

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов в настоящей работе.

Впервые опубликовано: Courtney E McIllduff, Seward B Rutkove. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Therapeutics and Clinical Risk Management 2011;7:377–385.

Литература

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87: 4–14.
- Rutkove SB. A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: review of diabetic polyneuropathy. *JAMA.* 2009;302: 1451–1458.
- Tracey JA, Dyck JB. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19.
- Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AF. Diabetic neuropathy – a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16:408–433.
- Dyck RJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43:817–824.
- Gore M, Brandenburg N, Dukas E, et al. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symp Manage.* 2005; 30:374–385.
- Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, et al. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain.* 2006;7:892–900.
- Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:123–128.
- McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain.* 2006;10:127–135.
- Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1998;21:1071–1075.
- Coppini DV, Botwell PA, Weng C, et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol.* 2000;53: 519–523.
- Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2009;6:230–236.
- Baydas G, Donder E, Killiboz M, et al. Neuroprotection by alpha-lipoic acid in streptozotocin-induced diabetes. *Biochemistry (Mosc).* 2004;69: 1001–1005.
- Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition.* 2001;17:888–895.
- Argoff CE, Backonja M-M, Belgrade M, et al. Consensus Guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc.* 2006;81 (4 Suppl):S12–S25.
- Kuritzky L. Managing diabetic peripheral neuropathic pain in primary care. *J Fam Pract.* 2010;59(5 Suppl):S15–S22.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122:561–568.
- Amthor K-F, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologica.* 1994;37:579–584.
- Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl 1):S52–S57.
- Ametov AS, Barinov A, Dyck RJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003;26:770–776.
- Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J.* 1937;31:1789–1799.
- Poh ZX, Goh KP. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9:392–398.
- Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS Jr. Crystalline alpha lipoic acid; acatalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science.* 1951;114:93–94.
- Reed LJ. The chemistry and function of lipoic acid. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem.* 1957;18:319–347.
- Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 1997;22: 359–378.
- Dimpfel W, Spuler M, Pierau FK, et al. Thioctic acid induces dose-dependent sprouting of neurites in cultured rat neuroblastoma cells. *Dev Pharmacol Ther.* 1990;14:193–199.
- Nickander KK, McPhee BR, Low PA, et al. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med.* 1996;21: 631–639.
- Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1995; 18:1160–1167.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1149–1160.
- Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev.* 2008;66:646–657.
- Breithaupt-Grogler K, Niebch G, Schneider E, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid-coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur J Pharm Sci.* 1999;8:57–65.
- Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth J Med.* 2010;68:158–162.
- Ltd. PM. PriceMe – Online Shopping and Price Comparison New Zealand. 2011. <http://www.priceme.co.nz/search.aspx?q=alpha+lipoic+acid>. Accessed April 24, 2011.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006;29:2365–2370.
- Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 1999;16:1040–1043.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.* *Diabetes Care.* 1999;22:1296–1301.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia.* 1995;38:1425–1433.
- Tang J, Wingerchuk DM, Crum BA, et al. Alpha-lipoic acid may improve symptomatic diabetic polyneuropathy. *Neurologist.* 2007;13: 164–167.
- Dyck RJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve.* 1988;11:21–32.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetes.* 2004;21:114–121.
- Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metab Rev.* 1997;29:1025–1054.
- Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.* *Free Radic Res.* 1999;31:171–179.
- Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S414–S419.
- Ruessmann HJ. Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J Diabetes Complications.* 2009;23: 174–177.
- Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, et al. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011. (Epub ahead of print).
- Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study. *Diabetes Care.* 1998;21:1915–1918.
- Suksomboon N, Poolsup N, Sinprasert S. Effects of vitamin E supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36: 53–63.
- Scott J, King G. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann N York Acad Sci.* 2004;1031:204–213.

