

Пероральна α -ліпоєва кислота в лікуванні діабетичної нейропатії: систематичний огляд і метааналіз

Відомо, що α -ліпоєва кислота (АЛК; тіоктова кислота) покращує симптоми діабетичної сенсомоторної периферичної нейропатії (ДСПН) зменшенням окислювального стресу та поліпшенням мікроциркуляції. Цей метааналіз має на меті оцінити ефекти перорального прийому АЛК порівняно із плацебо в пацієнтів із ДСПН, а також визначити оптимальні дози АЛК для такого лікування.

За оцінками експертів, ДСПН зустрічається в 29% хворих із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу та в 35% пацієнтів із ЦД 2 типу (Malik et al., 2020), а також у $\approx 30\%$ людей з діабетом загалом у світі (Ziegler et al., 2014).

ДСПН уражає руки та ноги за типом рукавичок і панчіх; проявляється такими симптомами, як оніміння, парестезія, нейропатичний біль і навіть серйозна втрата чутливості. На пізніх стадіях можуть спостерігатися судоми, слабкість м'язів і сенсорна атаксія, що зумовлюють не лише дискомфорт, а й інвалідність.

Гіперглікемія, мітохондріальна дисфункція, запалення, окислювальний стрес, ішемія – важливі фактори патогенезу ДСПН. АЛК, яка є природним антиоксидантом, що синтезується в мітохондріях, здатна впливати на деякі із зазначених чинників. Дослідження показали, що АЛК покращує опосередковану оксидом азоту ендотелій-залежну вазодилатацію в пацієнтів із діабетом, а також мікроциркуляцію в хворих із діабетичною полінейропатією (Vallianou et al., 2009). В одній з експериментальних робіт на тваринній моделі АЛК виявилася ефективним засобом при помірній ішемії та реперфузійному ушкодженні, особливо у випадку ураження дистальних сенсорних нервів (Mitsui et al., 1999). Дослідники ретельно вивчили нейропротекторні ефекти АЛК, які досягаються шляхом зменшення окислювального стресу та посилення мікроциркуляції (Khan et al., 2022).

Клінічна ефективність внутрішньовенного введення АЛК була добре вивчена не лише в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), а й у відповідних метааналізах (Ziegler et al., 2004; Han et al., 2012; Xu et al., 2013). Утім, донедавна відповідних метааналізів з оцінки ефективності пероральної АЛК не проводилося, що й спонукало авторів виконати цю роботу.

Матеріали та методи

Це дослідження виконано відповідно до Кокранівського довідника та рекомендацій PRISMA (реєстраційний номер: INPLASY202340109).

У базах даних PubMed, Embase, Cochrane було проведено пошук РКД, які оцінювали ефективність застосування АЛК у пацієнтів

із ДСПН. Пошук літератури проведено 14 липня 2022 р., а згодом оновлено результати 12 вересня 2022 р. Включали лише випробування за участю людей, опубліковані англійською мовою. Крім того, автори вручну перевірили списки літератури, щоб визначити потенційно придатні дослідження, які могли бути пропущені під час початкового пошуку.

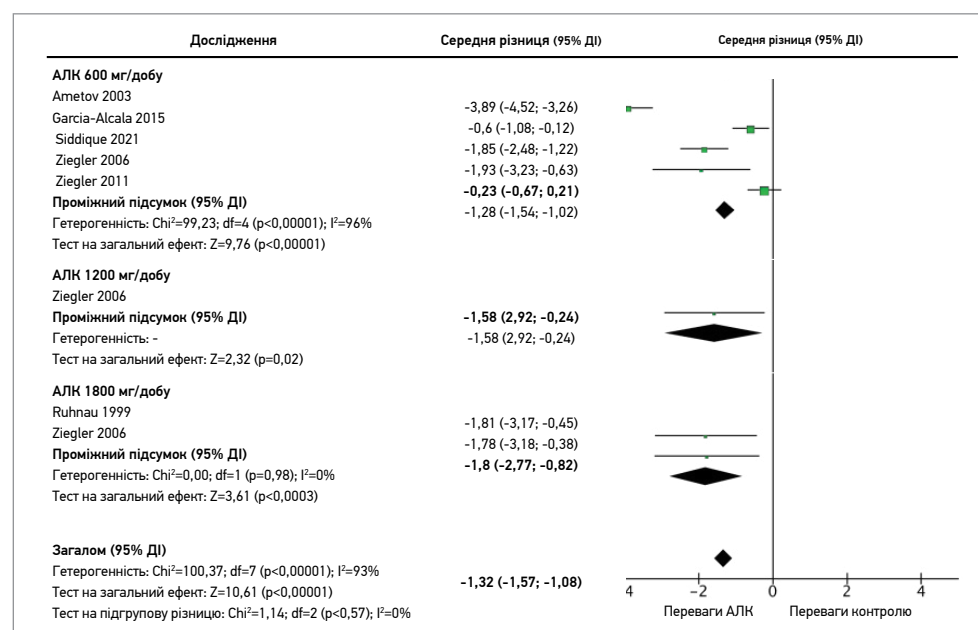


Рис. 1. Метааналіз 6 РКД показав сприятливий вплив лікування АЛК на TSS і тенденцію до залежності ефекту від дози

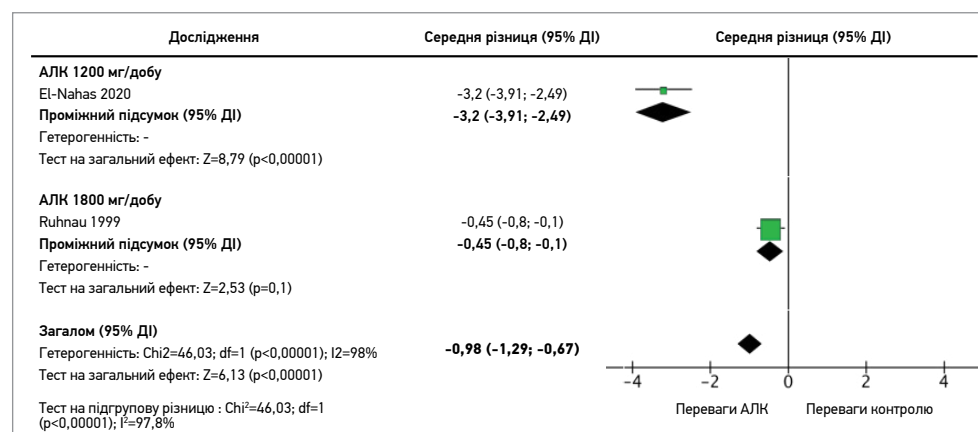


Рис. 2. Метааналіз 2 РКД показав сприятливий вплив лікування АЛК на NDS

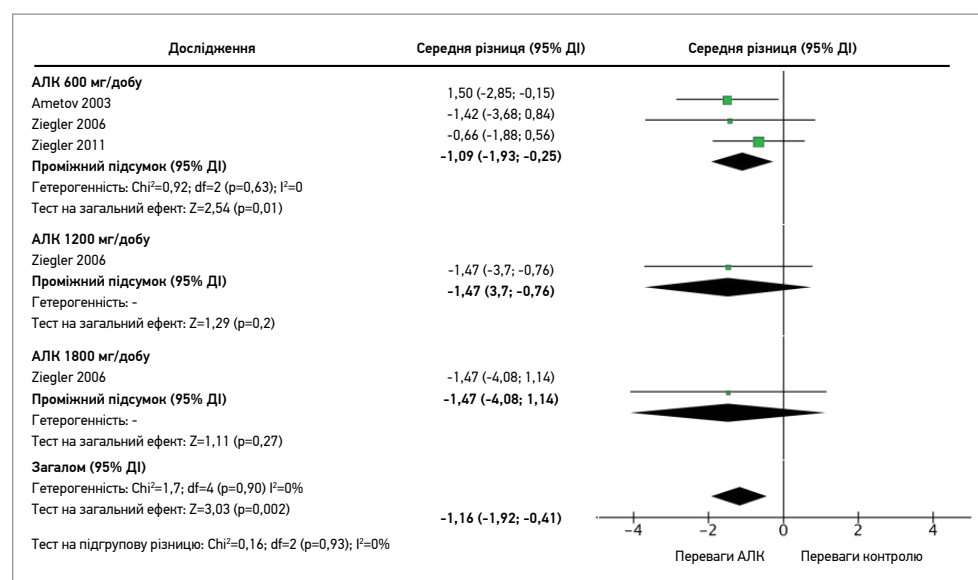


Рис. 3. Метааналіз 3 РКД показав сприятливий вплив лікування АЛК на NIS

Випробування, включені до цього метааналізу, мали відповідати таким критеріям:

- дизайн РКД;
- включали дорослих пацієнтів із первинним діагнозом ДСПН;
- включали хворих, які отримували пероральну АЛК;
- оцінювали результати терапії за такими шкалами/показниками: TSS (загальна оцінка симптомів), NIS (оцінка неврологічного дефіциту), NIS-LL (оцінка неврологічного дефіциту нижніх кінцівок), NDS (оцінка ступеня інвалідності внаслідок неврологічної патології), VAS (візуально-аналогова шкала), VPT (поріг сприйняття вібрації), NCS (дослідження нервової провідності), загальна оцінка задоволеності лікуванням.

Випробування виключалися з аналізу, якщо вони:

- ✓ не відповідали жодному з вищезазначених критеріїв;
- ✓ передбачали внутрішньовенне введення АЛК;
- ✓ включали пацієнтів, які приймали одночасно інші добавки;
- ✓ були представлені лише у формі абстрактів, рецензій, листів або звітів про випадки;
- ✓ не мали дизайну РКД.

Первинною кінцевою точкою був показник TSS, вторинними – NDS, NIS, NIS-LL, VPT, NCS і загальна оцінка задоволеності лікуванням.

Також проведено підгруповий аналіз ефективності різних доз пероральної АЛК (600, 1200 і 1800 мг/добу).

Результати

Після початкового пошуку в базах даних виявлено 512 досліджень, але зрештою всім критеріям включення відповідали лише 10 РКД (опублікованих між 1999 і 2021 роками). Випробування загалом були високої якості, а також демонстрували низький ризик упередженості.

Обрані РКД мали розмір вибірки від 20 до 454 осіб (загалом 1242 пацієнти), проводилися в різних регіонах світу (Європа, Північна Америка, Азія та Африка). Дозування АЛК різнилося: 600 мг/добу в 6 РКД, 1200 мг/добу в 4 РКД, 1800 мг/добу в 3 РКД. Вік учасників становив від 46,88 до 61,3 року, а тривалість ЦД коливалася від 10,13 до 14,55 року.

Декілька досліджень не надали даних щодо показників глікозильованого гемоглобіну, тоді як в інших повідомлялося про рівні в діапазоні від 7,4 до 8,85%. Відсоток учасників, котрі отримували лікування інсуліном, коливався зазвичай між 43 і 57%, але складав 96% в 1 дослідженні.

В 6 РКД повідомлялося про вплив лікування АЛК на TSS. Найкоротша тривалість досліджень становила 3 тиж, а найдовша – 104 тиж. Метааналіз довів, що прийом АЛК спричинив достовірно кращі результати TSS порівняно з контролем (MD -1,69 бала; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -1,57 до -1,08). Спостерігалася тенденція до дозозалежного характеру впливу АЛК на TSS (рис. 1).

У 2 РКД повідомлялося про вплив лікування на показник NDS. Тривалість терапії становила 3 та 24 тиж. Метааналіз продемонстрував, що прийом АЛК достовірно покращив NDS порівняно з контролем (MD -0,98 бала; 95% ДІ від -1,29 до -0,67) (рис. 2).

В 3 РКД повідомили про результати NIS на тлі прийому АЛК. Найменша тривалість досліджень становила 5 тиж, а найдовша – 104 тиж. Метааналіз показав, що прийом АЛК достовірно покращив NIS порівняно із плацебо (MD -1,16; 95% ДІ від -1,92 до -0,41) (рис. 3).

В 4 РКД повідомили про вплив АЛК на задоволеність лікуванням. Найменша тривалість досліджень становила 5 тиж, а найбільша – 104 тиж. Відносні шанси більшої задоволеності лікуванням для АЛК у дозах 600, 1200 і 1800 мг/добу порівняно із плацебо склали 2,15 (95% ДІ 1,58-2,92), 3,2 (95% ДІ 1,33-7,71) та 6,56 (95% ДІ 2,60-16,54) відповідно. Відносний шанс більшої задоволеності лікуванням для АЛК загалом порівняно із плацебо склав 2,48 (95% ДІ 1,88-3,27). Спостерігалася тенденція до дозозалежності впливу АЛК на задоволеність лікуванням. Зміни оцінки за шкалами VAS, VPT, NIS-LL, NCS не досягли статистичної значимості.

Обговорення

Відомо, що окислювальний стрес відіграє значну роль

у патогенезі нейропатій, зокрема ДСПН. Саме тому АЛК, яка є сполукою з антиоксидантним потенціалом, широко вивчалася для лікування нейропатичного болю.

У 2012 році Mijnhout і співавт. провели метааналіз 4 досліджень (653 пацієнтів), у яких вивчали ефективність внутрішньовенного введення АЛК у разі ДСПН. Аналіз виявив, що внутрішньовенне застосування АЛК у дозі 600 мг/день протягом 3 тиж зумовило значне зниження показника TSS.

Також важливо зазначити, що АЛК за перорального прийому має системну біодоступність $\approx 30\%$ через нетривалий період напіввиведення з крові, високу преси-стемну елімінацію та ефект першого проходження печінкою. Цей факт, імовірно, пояснює більш ранні неоднозначні результати перорального застосування АЛК. Але з появою нових фармакологічних технологій біодоступність пероральної АЛК могла бути покращена, отже, автори цієї роботи вирішили провести метааналіз щодо вивчення ефективності пероральної АЛК при ДСПН із включенням більш свіжих досліджень. Він показав, що пероральне застосування АЛК значно покращило показники TSS, NIS, NDS і загальну оцінку задоволеності лікуванням.

Оптимальна доза пероральної форми АЛК ще не встановлена. Спостерігається тенденція щодо дозозалежності впливу на TSS і загальну задоволеність лікуванням.

Згідно з результатами цього метааналізу та механізмами дії АЛК, можна дійти висновку, що АЛК чинить сприятливий вплив на TSS, NDS, NIS, задоволеність лікуванням, але не на VPT і NCS. TSS, NDS, NIS оцінюють насамперед сенсорні симптоми, опосередковані ураженням дрібних волокон. Саме ці позитивні симптоми і є джерелом найбільшого дискомфорту для більшості пацієнтів, що відображається в суттєво вищій задоволеності лікуванням АЛК порівняно з контролем. Натомість VPT оцінює ушкодження великих волокон, а показники NCS погано корелюють із клінічними симптомами.

Висновки

Лікування АЛК значно зменшує симптоми ДСПН, зокрема сенсорні, і спостерігається дозозалежність позитивного ефекту щодо загальних симптомів і задоволеності пацієнтів лікуванням. Необхідне проведення додаткових масштабних досліджень для оцінки ефективності АЛК у пацієнтів із ДСПН.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Вікторія Олександрівна Сергієнко

– АЛК є природною сполукою, яка синтезується в мітохондріях і бере участь у знешкодженні вільних радикалів. Крім того, вона впливає на активність великої кількості ферментів й іонних каналів, що також пояснює низку її корисних ефектів. Зокрема, відомо, що АЛК здатна гальмувати апоптоз, зменшувати прояви окислювального стресу, виступає як хелатор металів, забезпечує протівірусну дію, чинить кардіо- та нейропротекторний вплив.

Ендокринологи добре знають, що АЛК призначають для лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). Водночас завдяки здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр АЛК може покращувати функціонування центральної нервової системи.

Цікаво, що АЛК не лише зменшує прояви ДПН, а й покращує контроль діабету. Так, за даними метааналізу 24 рандомізованих контрольованих досліджень тривале застосування АЛК забезпечувало зниження рівня глікованого гемоглобіну в середньому на 1,22%, що є досить суттєвим. Крім того, лікування АЛК супроводжувалося

достовірним зниженням рівня тригліцеридів і загального холестерину (Akbari M. et al., 2018). Прийом АЛК також сприяв зниженню індексу маси тіла.

У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу АЛК покращує інсулін-стимульоване засвоєння глюкози, а також дозволяє знизити добову дозу інсуліну за рахунок підвищення чутливості тканин до інсуліну.

Утім, терапевтичний потенціал АЛК є значно ширшим. Наразі проведено чимало досліджень, які підтверджують її сприятливий вплив на перебіг багатьох захворювань і патологічних станів. Йдеться, серед іншого, про хронічні дифузні захворювання печінки (гепатити різної етіології, гепатози, цироз і фібрози), онкологічну (особливо у вигляді супроводу курсів хіміо- та радіотерапії) та неврологічну патологію, ішемічні захворювання головного мозку (транзиторні ішемічні атаки, ішемічний інсульт), розсіяний склероз, деменцію, когнітивні порушення, синдром хронічної втоми, токсикологію (отруєння ртуттю, миш'яком, свинцем, грибами), захворювання нирок, периферичні захворювання судин.

У разі недостатнього ендогенного синтезу АЛК виникає потреба в її підвищеному надходженні з їжею або у вигляді препаратів АЛК. До продуктів із підвищеним умістом АЛК відносять брюссельську капусту, помідори, моркву, картоплю, буряк, червоне м'ясо. Добре відомим препаратом АЛК є Тіогама®, що впускається в таблетованій формі та у вигляді розчинів для інфузії.

За матеріалами: Ruy-Yu Hsieh et al. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Aug; 15 (16): 3634.

Підготувала **Наталія Александрук**





МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом!

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії!



Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Регістраційне посвідчення № UA/1523/02/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота ліпоєва. Код АТХ А16А Х01. **Діючі речовини:** α -ліпоєва кислота, склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бета-кетоглобула та кон'югування. Період напіввиведення Тіогама® з сироватки крові становить 10-20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Ділова доза — 1 таблетка Тіогама® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з транскорального введення Тіогама® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тіогама® у таблетках у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Порушення чутливості до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Безпечні речовини.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроентеричний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** іноді: поліпшення утилізації глюкози, зникає біль у кінцівках. Були повідомлення про випадки гіполіпомічних станів, а саме: заповнення, підсилене ліполизис, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції; у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідомо: аутоімунний інсультний синдром. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб.** Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Регістраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діючі речовини:** α -ліпоєва кислота, 50 мл розчину містить 1,2% метаболіту α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при пероральному проходженні через печінку. Спостерігається значне міжіндивідуальне коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бета-кетоглобула та кон'югації. Період напіввиведення Тіогама® Турбо із сироватки крові становить 10-20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (потрібно без розчинення) у вигляді внутрішньовенної кратковинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язі з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у затіненому місці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2-4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів ліпоєвої кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Протипоказання.** Порушення чутливості до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб.** Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. 1. M. Rajkovic 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). Free Rad. Res. 31, 171-179, 1999. Ziegler D, Ametov A, Dyck PJ, Gurilov A, Low PA, Muntzi U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samplinski R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29(11):2365-2370. Представництво компанії «Фарма Гамма К&Х», Німеччина, 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua

