

doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-62-65

Тиоктовая кислота – с позиций доказательной медицины

Ирина Широкова, «Ремедиум», Юлия Прожерина, к.б.н., ООО «Эр Эм Аналитика»

Многочисленные клинические исследования подтвердили целесообразность использования тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии диабетической полиневропатии – характерного поражения периферических нервов, ассоциированного с сахарным диабетом. Благодаря высокому уровню эффективности и безопасности она включена в клинические рекомендации по лечению диабетической полиневропатии в ряде стран. Актуальным данный вопрос представляется и для российской медицины.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, тиоктовая кислота, клинические рекомендации

Thioctic acid: an evidence-based medicine perspective

Irina Shirokova, Remedium, Julia Prozherina, Cand. of Sci. (Bio.), RM Analytics Ltd

Multiple clinical trials (CT) have confirmed the feasibility of using thioctic (alpha-lipoic acid) in the treatment of diabetic polyneuropathy (DPN) defined as specific peripheral nervous dysfunction associated with diabetes mellitus (DM). Due to its high level of efficacy and safety, thioctic acid is included in the clinical guidelines for the treatment of DPN in some countries. This issue is also topical for the Russian medicine.

Keywords: diabetic neuropathy, thioctic acid, clinical guidelines

ЦИФРЫ И ФАКТЫ

Несмотря на все принимаемые медицинским сообществом меры, в мире стабильно растет заболеваемость СД, которым, по данным ВОЗ, страдают 422 млн человек. Общая численность пациентов с СД в России на 02.07.2019 г. составила 4,604 млн человек (3% населения РФ), тогда как, например, на 31.12.2012 г. этот показатель оценивался в 3,779 млн человек [1]. Одним из наиболее распространенных и опасных осложнений СД признана ДПН – заболевание, значительно снижающее качество жизни и приводящее к инвалидизации пациентов. Многочисленными исследованиями показано, что при манифестации диабета у 3,5–6,1% больных уже имеются определенные признаки диабетической невропатии. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25%, через 15 лет – у 23–27%, через 25 лет – у 55–65% [1]. При СД 1-го типа ДПН развивается в 54% случаев, при СД 2-го типа – в 45% случаев [2].

В группе риска находятся больные СД 1-го типа с недостижением

целевых уровней гликемического контроля спустя 5 лет от дебюта заболевания и больные СД 2-го типа с момента диагностики заболевания [3].

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Раннее выявление и своевременное лечение ДПН могут предотвратить развитие серьезных осложнений. Основными способами диагностики ДПН являются: типичная позитивная невропатическая симптоматика, неврологический дефицит, электромиография, количественное сенсорное тестирование, электрокардиография (ЭКГ)¹.

В целом большинство рекомендаций не дает четких дефиниций диагноза ДПН, более того, ряд из них предлагает разделить ДПН на типичную и атипичные формы. Согласно консенсусу Торонто, постановка диагноза ДПН возможна при наличии нарушений чувствительности в виде выявления у пациента позитивных неврологических симптомов

(колющие, режущие боли, парестезии, жжение в области пальцев стоп, стопах, голених) и/или негативных симптомов (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов). Диагноз вероятен при наличии нарушений двух и более видов чувствительности. Наиболее объективными критериями можно считать рекомендации Немецкой диабетологической ассоциации, которая определяет минимальные критерии для диагностики ДПН как умеренный и выраженный сенсорный дефицит (по шкале Neuropathy disability score – NDSm 6 баллов и более) в сочетании или без других симптомов ДПН или легкий сенсорный дефицит (по шкале NDSm 3–5 баллов) с умеренно выраженной симптоматикой (по шкале NDSm более 5 баллов) [4].

О ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ

● На сегодняшний день в России не разработаны клинические рекомендации по ДПН. Принимая решение о тактике его лечения, врачи обращаются к клиническим рекомендациям по лечению СД

¹ Доказанная эффективность: тиоктовая кислота в лечении диабетической полиневропатии. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/6478>.

и к стандартам оказания специализированной помощи больным с ДПН. Согласно российским клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», основой успешного лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля. Оптимизация гликемического контроля позволяет предотвратить или отсрочить развитие полинейропатии у пациентов с СД 1-го типа, замедлить ее прогрессирование у больных СД 2-го типа. Медикаментозная терапия включает применение антиконвульсантов, антидепрессантов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), антидепрессантов (трициклические антидепрессанты), опиатов и препаратов местного действия [3]. В перечне лекарственных препаратов для медицинского применения, представленном в Стандарте специализированной медицинской помощи при ДПН, утвержденном Минздравом России, указана тиоктовая кислота. Среднесуточная доза ее применения составляет 600 мг, а среднекурсовая – 8400 мг в стационаре и 84000 мг амбулаторно^{2,3}. Включение тиоктовой кислоты в стандарты лечения ДПН обусловлено обширной доказательной базой, благодаря которой она признана одним из самых эффективных средств для лечения ДПН у больных СД.

«Тиоктовая кислота – препарат выбора в лечении ДПН, особенно на ранней и умеренной стадиях заболевания», – отмечает Луиза Ахмеджанова, доцент кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор Академии интервенционной медицины [5].

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. № 1577н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии» (амбулаторно).

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1544н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии» (стационарно).

ОТ ПЕРВЫХ ШАГОВ ДО НАШИХ ДНЕЙ

Применение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты имеет убедительную историю. Альфа-липоевая кислота (АЛК) интенсивно изучалась с 1950-х гг., когда впервые были обнаружены ее антиоксидантные свойства. Было продемонстрировано, что она эффективна при снятии некоторых симптомов, связанных с определенными заболеваниями, такими как СД, сердечно-сосудистые и нервно-мышечные нарушения, с возрастом, увеличением веса, приемом антипсихотических препаратов и метаболическим ожирением. Ее потенциальное воздействие на различные виды заболеваний привлекло внимание специалистов, поскольку результаты исследований были многообещающими, причем именно в области нейродегенеративных состояний. В дальнейшем количество КИ увеличилось, чтобы углубить знания о других терапевтических свойствах АЛК и выявить новые обнадеживающие эффекты [6].

И эти эффекты были обнаружены и подтверждены. «В основе адекватного и рационального применения препаратов тиоктовой кислоты лежат результаты многочисленных клинических исследований (КИ – ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY), в которых отработывалась доза, кратность приема и длительность курса», – уточняет Ольга Шавловская, ведущий научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» [7]. Впервые изучение клинической эффективности тиоктовой кислоты при ДПН с позиций доказательной медицины было предпринято в проведенном в Германии двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) с участием 328 больных СД 2-го типа. Позже эффективность

внутривенной терапии АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед. была подтверждена в КИ ALADIN III, SYDNEY 1 (Symptomatic Diabetic Neuropathy) и NATHAN 2 (Neurological Assessment of Thiocctic Acid in Diabetic Neuropathy). В частности, в КИ ALADIN III (n = 508) при применении АЛК отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности позитивных и негативных симптомов нейропатии в нижних конечностях по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Low Limbs – шкала симптомов нейропатии для нижних конечностей). Опубликованные в 2012 г. данные метаанализа исследований ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2 и ALADIN III (n = 1160) свидетельствуют об эффективности внутривенной терапии АЛК. Сходные результаты были получены еще в двух метаанализах. Результаты проведенных КИ, а также опыт постмаркетингового применения подтвердили высокий профиль безопасности и хорошую переносимость АЛК. Все это позволило сделать вывод о том, что АЛК является препаратом для патогенетической терапии ДПН с доказанной эффективностью, который уменьшает выраженность основных симптомов, замедляет прогрессирование поражения периферических нервов и может использоваться для коррекции метаболического каскада, лежащего в основе прогрессирования СД и его осложнений [8].

Активно изучаются свойства тиоктовой кислоты и сегодня. Так, недавно было проведено 40-дневное проспективное интервенционное исследование Agathos et al. [9], в котором изучали действие АЛК (600 мг в день перорально) у 72 пациентов, страдающих СД и диабетической нейропатией. Пациенты, согласившиеся на участие в КИ, одновременно принимали назначенные им лекарства от СД. КИ показало, что прием АЛК улучшает качество жизни пациентов с диабетической нейропатией, снижает основные симптомы и уровень триглицеридов [6, 9].

НА ЧТО УКАЗЫВАЮТ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На IX Междисциплинарном международном конгрессе «Manage pain» (Управляй болью!) сообщалось, что наряду с ранней диагностикой эффективная лекарственная терапия ДПН является важнейшим фактором успеха в контроле заболевания. При этом в качестве одного из основных патогенетических лекарственных средств была отмечена АЛК, включенная в Европейские рекомендации по лечению ДПН (EASD, Neurodiab)⁴.

АЛК также указана в клинических рекомендациях Международной диабетической федерации (IDF). Согласно этому документу она применяется как этиопатогенетическая терапия в лечении диабетической нейропатии при развитии окислительного (оксидативного) стресса с целью снизить уровень свободных радикалов [10].

«Использование тиоктовой кислоты в медицинской практике в большей степени связано с развитием представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей, – отмечает Ольга Шавловская. – Тиоктовая кислота является одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении диабетической нейропатии. Свойство нормализации клеточного метаболизма у тиоктовой кислоты реализуется в результате непосредственной инактивации свободных радикалов за счет их связывания SH-группами препарата. У тиоктовой кислоты отмечены также свойства, потенцирующие противовоспалительное действие глюкокортикостероидов и иммуностимулирующее действие. Кроме того, тиоктовая кислота близка по фармакологическим свойствам к витаминам группы В и обладает способностью уменьшать уровень

⁴ Доказанная эффективность: тиоктовая кислота в лечении диабетической полинейропатии. Режим доступа: <https://www.clininvest.ru/jour/announcement/view/6478>.

ТАБЛИЦА. Топ-3 компаний — производителей препаратов тиоктовой кислоты по итогам 2019 г., млн руб.

Рейтинг	Корпорация	2018	2019
1	Berlin-Chemie/A.Menarini	685,6	723,4
2	Фармстандарт	652,3	718,2
3	Mylan	367,2	425,0

Источник: IQVIA

сахара в крови и увеличивать содержание гликогена в печени» [7].

Патогенетическая терапия тиоктовой кислотой для лиц, страдающих ДПН, утверждена и в Республике Узбекистан. Согласно узбекским клиническим рекомендациям, больным, страдающим диабетической полинейропатией, при достижении компенсации СД и АД назначают препараты тиоктовой (α -липовоевой) кислоты:

- в/в капельно в дозе 600 мг в течение 20–30 минут ежедневно в течение 2–3 недель, в тяжелых случаях более длительно – до 3–4 недель;
- после внутривенного введения переводят на пероральный прием в суточной дозе 600–1200 мг за 30–40 минут до завтрака, можно однократно, длительность приема до 6 месяцев;
- при противопоказаниях к парентеральному приему препарата рекомендуется пероральный прием в суточной дозе 600–1200 мг [11].

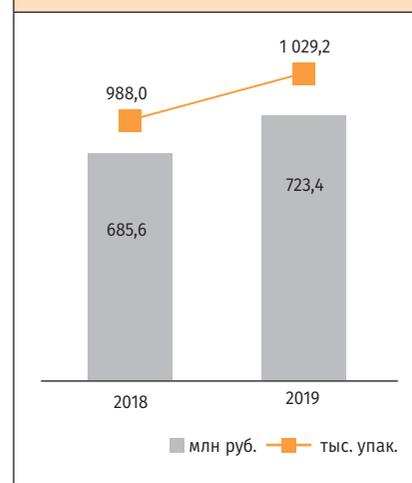
По мнению Ирины Терещенко, профессора кафедры эндокринологии и клинической фармакологии Пермского государственного медицинского университета им. Е.И. Вагнера, лечение тиоктовой кислотой хорошо сочетается с любыми современными сахароснижающими средствами, что позволяет не менять тактику лечения СД. Необходимо только корректировать дозы ЛС из-за свойства тиоктовой кислоты снижать гипергликемию. Важное значение имеет и ее совместимость с гипотензивными препаратами, часто применяемыми при лечении артериальной гипертензии у больных СД, в частности с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II [12]. Сосудистые осложнения

СД не являются противопоказанием к лечению тиоктовой кислотой. Наоборот, устраняя оксидативный стресс, дислипидемию и гиперхолестеринемию, тиоктовая кислота помогает в терапии микро- и макроангиопатий [12].

МЕСТО ПРЕПАРАТА БЕРЛИТИОН®

Согласно данным компании IQVIA по итогам 2019 г., объем рынка препаратов тиоктовой кислоты составил 2,9 млрд руб. в ценах закупки, что на 14,4% выше показателей 2018 г. Лидирующее место по объему продаж в стоимостном выражении среди всех производителей препаратов тиоктовой кислоты уже не первый год уверенно занимает компания Berlin-Chemie/A.Menarini, выпускающая ЛП Берлитион® (табл.). Препарат Берлитион® демонстрирует устойчивый рост объемов продаж. В 2019 г. было реализовано более 1 млн упаковок этого ЛП на сумму свыше 723 млн руб. в ценах закупки (рис. 1).

РИСУНОК 1. Динамика продаж препарата Берлитион® в России

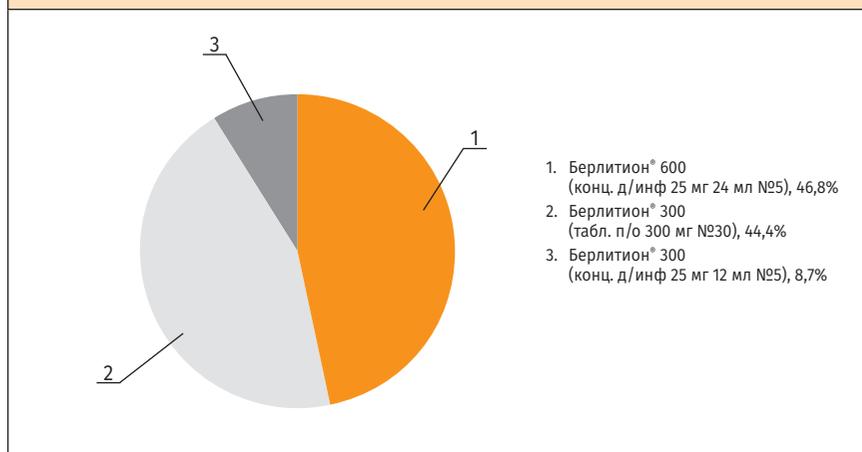


Источник: IQVIA

Наибольший объем продаж приходится на Берлитион® 600 мг, представленный в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий. Кроме того, пациентам доступен Берлитион® 300 мг в двух формах выпуска: концентрата для приготовления раствора для инфузий и таблеток, покрытых пленочной оболочкой (рис. 2).

Берлитион® обладает высоким профилем эффективности, безопасности и хорошей переносимости при лечении ДПН. Препарат применяется при любых формах и на разных стадиях заболевания [12]. Все это обеспечивает его высокую востребованность и стабильные позиции на российском рынке.

РИСУНОК 2. Долевое соотношение объемов продаж препарата Берлитион® по ЛФ в 2019 г., % руб.



Источник: IQVIA

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солуянова Т.Н. Патогенетический подход к лечению автономной диабетической невропатии: место препаратов альфа-липоевой кислоты. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;(1):36–43. doi: 10.24411/2304-9529-2019-14005.
2. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии. *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):85–91. Режим доступа: https://www.clinvest.ru/jour/article/view/145?locale=ru_RU.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2019;22(S1). doi: 10.14341/DM221S1.
4. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):103–109. doi: 10.17116/jnevro20181181103-109.
5. Ахмеджанова Л.Т. Диабетическая полиневропатия: от многообразия клинических форм к лечению. Эффективная фармакотерапия. *Неврология*. 2015;(3):56–61. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/diabeticheskaya_polinevroptiya_ot_mnogoobraziya_klinicheskikh_form_k_lecheniyu_.html.
6. Salehi B., Berkay Yilmaz Y., Antika G., Boyunegmez Tumer T., Fawzi Mahomoodally M., Lobine D. et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8): pii: E356. doi: 10.3390/biom9080356.
7. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. *РМЖ*. 2014;(13):960. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/tioktovaya-kislota-antioksidantnaya-terapiya-nevrologicheskikh-zabolevaniy/>.
8. Бакулин И.С., Захарова М.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*. 2017;(2):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30013888>.
9. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I. et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1779–1790. doi: 10.1177/0300060518756540.
10. International Diabetes Federation. *Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals*. International Diabetes Federation; 2017. Available at: <https://www.idf.org/component/attachments/?task=download&id=1141>.
11. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Рахимова Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа: руководство для врачей*. Ташкент, Узбекистан; 2018. 95 с. Режим доступа: http://mdwrt.com/wp-content/uploads/2018/11/Natsionalnye_standarty_Uzbekistay-20181124.pdf.
12. Терещенко И.В. Берлитион® – залог успеха в лечении полинейропатии. *Поликлиника*. 2014;(5):21–24. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201405\(1\)/21-24.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201405(1)/21-24.pdf).