

Эффективность α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии

В.Н.Храмылин[✉], В.А.Андреева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является серьезным осложнением сахарного диабета. Целью данного обзора является оценка эффективности и безопасности α -липоевой кислоты (АЛК, тиоктовой кислоты) в лечении ДПН. АЛК является эффективным средством лечения ДПН, сочетая выраженное и быстрое антиноцицептивное действие с отсроченными патогенетическими эффектами. В клинической практике АЛК может быть препаратом выбора у больных с симптомной ДПН в сочетании с легким и умеренным сенсорным дефицитом, а также при сочетании ДПН с поражением вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, α -липоевая кислота, тиоктовая кислота.

[✉]Khramilin_RGMU@mail.ru

Для цитирования: Храмылин В.Н., Андреева В.А. Эффективность α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 144–148.

The efficacy of α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy

V.N.Khramilin[✉], V.A.Andreeva

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Diabetic polyneuropathy (DN) is a serious complication of diabetes. The aim of this review is to assess the efficacy and safety of α -lipoic acid (ALA, thioctic acid) in treatment of DN. ALA is an effective and safe treatment of DN, associated with strong and rapid antinociceptive action with delayed pathogenetic effects. In clinical practice, ALA can be used as a treatment of choice in patients with symptomatic DN associated with light and moderate sensorial deficit, as well as in case of combination of DN and the autonomic nervous system disorders.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, α -lipoic acid, thioctic acid.

[✉]Khramilin_RGMU@mail.ru

For citation: Khramilin V.N., Andreeva V.A. The efficacy of α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 144–148.

Введение

Сахарный диабет (СД) может привести к развитию целого спектра неврологических осложнений, самым распространенным из которых является дистальная симметричная сенсомоторная диабетическая полинейропатия (ДПН). По данным литературы, средняя распространенность ДПН составляет ~30% и заболеваемость – ~2% в год [59, 71]. ДПН сопровождается развитием сенсорного дефицита разной степени тяжести, что в значительной мере увеличивает риск травмы и развития диабетической стопы [43, 59]. Кроме того, в ряде случаев ДПН сопровождается развитием выраженной нейропатической боли, что существенно ухудшает качество жизни пациентов [24, 49, 59]. Данное осложнение может возникнуть у 20% больных СД [24, 59, 62]. Более того, нейропатическая боль является независимым предиктором повышенной смертности при СД [19, 23]. Еще одним серьезным проявлением ДПН является кардиальная автономная нейропатия (КАН) [55], приводящая не только к нарушению вариабельности сердечного ритма и развитию постуральной гипотензии, но и к тяжелым аритмиям и внезапной смерти [55, 64, 65].

Ранняя диагностика ДПН и КАН имеет первостепенное значение [59, 62]. Диагностика ДПН основана на клиническом обследовании, в редких случаях требуется исследование нервной проводимости или более сложные исследования [59, 62]. Диагностика КАН основывается на исследовании классических сердечно-сосудистых вегетативных рефлексов [22], в то время как более сложные методики продолжают служить научно-исследовательскими инструментами [55]. Адекватный контроль гликемии сопровождается снижением риска развития ДПН в случае с пациентами с СД типа 1, но у пациентов с СД типа 2 данный эффект выражен в меньшей степени [15]. В данной статье обобщены накопленные данные по применению α -липоевой кислоты (АЛК) при ДПН.

Общие данные

Патогенетическая терапия ДПН невозможна без четкого представления о механизмах развития данного осложнения. Более того, необходимо признать, что в настоящее

время наши знания о патогенезе ДПН достаточно ограничены и, соответственно, ограничен и существующий выбор препаратов с потенциальной патогенетической активностью [13, 62, 74]. Помимо АЛК в качестве средств патогенетической терапии исследовались ингибиторы альдозоредуктазы, γ -линоленовая кислота, витамин Е, ингибитор протеинкиназы С рубоксизаурин; фактор роста нервов и другие факторы роста, влияющие на регенерацию нервов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, С-пептид и бенфотиамин [9, 13, 14, 52, 61, 62, 74]. В настоящее время существуют экспериментальные доказательства того, что, окисляясь, холестерин липопротеинов низкой плотности оказывает нейротоксическое действие [63], и гиперлипидемия является важным фактором риска для развития ДПН [44, 46, 60]. Доказано, что гиполипидемическая терапия может способствовать улучшению функции нерва [6, 20, 46]. Существующие данные свидетельствуют о возможном потенциальном влиянии фенофибратов на развитие ДПН и риск ампутаций у больных СД [43, 46].

Несмотря на множество потенциальных терапевтических стратегий, результаты исследований большинства субстанций показали их низкую или субоптимальную эффективность или неадекватный профиль безопасности. Наиболее исследованным вариантом патогенетической терапии является АЛК.

АЛК представляет собой средней длины цепь из жирных кислот. Биосинтез происходит за счет расщепления линолевой кислоты [7]. Молекулярная формула АЛК – $C_8H_{14}O_2S_2$, молекулярная масса – 206,32556 [7]. АЛК существует в виде двух стереоизомеров: R(+)-АЛК и S(-)-АЛК [8]. В природе R(+)-АЛК встречается в таких растениях, как шпинат и брокколи, а также в сердце, печени, почках животных и является коэнзимом оксоглутаратдегидрогеназы [8, 17]. В этом виде она задерживает и/или уменьшает процессы тканевого окисления [7]. Медицинские препараты содержат рацемическую смесь двух стереоизомеров [7, 17]. После введения препарата R(+)-стереоизомер быстрее и полнее всасывается, чем S(-)-стереоизомер [7, 17]. Более того, R(+)-стереоизомер более активен, поэтому некоторые исследователи высказывают мнение о необходимости

применения более высоких концентраций R(+)-стереоизомера в коммерческих препаратах. Тем не менее эффективность R(+)-АЛК не была изучена в клинических исследованиях при ДПН.

Существуют доказательства того, что АЛК оказывает благотворное воздействие на сосудистую дисфункцию, окислительный стресс и утилизацию глюкозы при СД, являющиеся основными звеньями патогенеза ДПН [13, 74]. В ряде работ продемонстрировано, что АЛК улучшает микроциркуляцию, в частности сокращает время достижения капиллярного пикового кровотока после артериальной окклюзии [26, 27]. Использование в качестве метода окклюзионной венозной плетизмографии показало, что АЛК улучшает NO-опосредованную вазодилатацию при СД [29]. Также существуют данные о влиянии АЛК на реологические функции [30]. Помимо этого есть данные о влиянии на эндотелиальную дисфункцию и улучшении реологических параметров на фоне терапии АЛК [54]. Кроме того, было показано уменьшение концентрации маркеров оксидативного стресса, например гидроперекисей липидов в плазме [5, 12]. Терапия АЛК приводит к снижению NF-κB-связывающей активности мононуклеарных клеток крови [31, 32], вероятно, это происходит вторично за счет уменьшения выраженности оксидативного стресса.

В ходе ряда исследований показано увеличение периферической утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину после перорального и внутривенного введения АЛК [21, 34, 35]. У пациентов с СД типа 2 и ДПН дополнительно отмечена стимуляция выработки аденозинтрифосфата мышцами за счет улучшения функционирования митохондрий [10]. Экспериментальные исследования показывают, что АЛК восстанавливает уровень глутатиона, предотвращает перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов (например, супероксиддисмутазы и каталазы в периферических нервах), увеличивает кровоток, утилизацию глюкозы в сочетании с увеличением скорости нервной проводимости [41, 42, 56]. Кроме того, она корректирует дефицит нейропептидов (например, нейропептид Y и вещества P) в спинном мозге [25] и подавляет активацию NF-κB в периферических нервах [11]. Также АЛК оказывает нейропротективное действие за счет уменьшения выраженности реперфузионного поражения [40], увеличения аденозинтрифосфата [18], уменьшения перекисного окисления липидов [42] и уменьшения гипералгезии [16].

Проведен ряд исследований по лечению эректильной дисфункции при СД, в частности, был показан положительный эффект в релаксации пещеристого тела у животных с СД [33, 36]. Недавнее открытое 12-недельное исследование показало, что лечение АЛК может улучшить эректильную функцию, а также оказать положительное действие на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и липидов в сыворотке крови [39].

Биодоступность АЛК составляет 30% [17, 57, 58]. Она всасывается в тонком кишечнике и поступает в печень через портальную систему, где частично метаболизируется (S-метилирование и β-оксидация) и поступает в системный кровоток [17, 57]. АЛК способна проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в межклеточном и внутриклеточном пространстве [8, 17]. Хотя пациенты с хронической болезнью почек демонстрируют пониженный почечный клиренс АЛК и ее метаболитов, общий клиренс АЛК плохо коррелирует с клиренсом креатинина [58], так как значительная часть АЛК экскретируется с желчью с последующим превращением в неактивные метаболиты [57].

Клиническая эффективность при ДПН

Терапевтическая эффективность АЛК при ДПН была исследована в нескольких рандомизированных двойных

слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (данные класса Ib) [45].

В большинстве исследований [48, 51, 66, 69, 72] АЛК вводили перорально, внутривенное назначение исследовали в 3 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [4, 67, 68]. Назначение АЛК в течение 3–5 нед сопровождается значительным уменьшением выраженности симптомов ДПН (боль, жжение, парестезии, онемение) и клинических признаков (ахиллов рефлекс, вибрационная, температурная и болевая чувствительность, мышечная сила) [4, 51, 66–68]. В ретроспективном анализе отдельных пациентов, участвующих в исследовании ALADIN II (AlphaLipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [48], было показано, что назначение АЛК в дозе 600 и 1200 мг в день перорально в течение 2 лет сопровождалось значительным улучшением проводимости по моторным и сенсорным нервам.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) было показано улучшение вариабельности сердечного ритма после 4 мес лечения АЛК 800 мг/сут перорально, что определило место АЛК в лечении пациентов с КАН [72].

Исследование NATHAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid) [69] – самое длительное плацебо-контролируемое клиническое исследование по пероральной терапии ДПН, опубликованное на сегодняшний день. В данной работе оценивали эффективность и безопасность 4-летнего приема АЛК в дозе 600 мг в день. Первичной конечной точкой была комбинированная шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs), дополненная 7 нейрофизиологическими тестами [69]. Вторичные критерии оценки включали NIS, NIS-LL, нервную проводимость и количественные сенсорные тесты. В исследовании не выявлено достоверных различий между группами по первичному критерию оценки ($p=0,105$) [69]. Тем не менее на фоне терапии АЛК достигнуто значительное улучшение по сравнению с исходными значениями в сравнении с плацебо по шкале NIS ($p=0,028$), NIS-LL ($p=0,05$) и субшкале NIS-LL – мышечная сила ($p=0,045$) [69]. Более того, именно в группе АЛК отмечено большее число пациентов с клинически значимым улучшением и меньшее число больных с прогрессией ДПН по шкалам NIS ($p=0,013$) и NIS-LL ($p=0,025$) [69]. Общая оценка переносимости и частота прекращения лечения не отличались между группами. Серьезные нежелательные явления были более частыми в группе АЛК (38,1%), чем в группе плацебо (28,0%) [69]. С другой стороны, пролонгация интервала QTc до 60 мс значительно чаще отмечалась в группе плацебо (5,0% против 1,4%; $p=0,0497$), более того, смертность была выше именно в группе плацебо [6 (2,7%) против 3 (1,3%)]. Авторы пришли к выводу, что длительная терапия АЛК безопасна и, несмотря на отсутствие достоверной динамики первичного критерия оценки, отмечаются клинически значимое улучшение и профилактика прогрессии нейропатического дефицита [69].

История применения АЛК достаточно обширна. АЛК широко назначают во многих странах, в частности в Германии, данные постмаркетинговых наблюдений свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата и низкой частоте серьезных нежелательных явлений [47].

В настоящее время опубликован ряд метаанализов клинических исследований применения АЛК при ДПН. Первый метаанализ оценивал эффективность внутривенного назначения АЛК в дозе 600 мг в день в течение 3 нед (без лечения по выходным) при симптомной ДПН в 4 схожих РКИ [70]. В метаанализ вошло 1258 пациентов (АЛК: $n=716$; плацебо: $n=542$). По результатам метаанализа АЛК эффективнее, чем плацебо, снижала выраженность симптомов ДПН по шкале TSS (Total Symptom Score) на 24,1% (95% доверительный интервал – ДИ 13,5–33,4%) и на 16,0% (ДИ 5,7–25,2%) – по шка-

ле NIS-LL [70]. Частота ответа на терапию была достоверно выше на АЛК (52,7% против 36,9%, $p < 0,05$). Следует отметить, что АЛК наращивает эффективность в течение всего курса применения, но достоверная разница с плацебо появилась начиная с 8-го дня терапии, что в настоящее время определяет длительность внутривенной терапии при клиническом применении препаратов АЛК [70]. Частота нежелательных явлений на фоне терапии АЛК была сравнима с плацебо. Результаты этого метаанализа показали, что лечение АЛК 600 мг в день внутривенно в течение 3 нед является безопасным и значительно улучшает симптомы нейропатии и нейропатического дефицита (данные класса Ia) [70].

Еще 3 последних метаанализа [37, 38, 28] подтвердили эти данные. В 1-й метаанализ [37] вошли 5 РКИ с 1160 участниками. В 4 из этих РКИ терапия АЛК сопровождалась значительным улучшением нейропатической симптоматики и неврологического дефицита. Был сделан вывод, что АЛК в дозе 600 мг в день внутривенно в течение 3 нед эффективна для лечения ДПН и хорошо переносится [37]. Второй метаанализ [38] является системным обзором 4 РКИ с использованием в качестве конечной точки TSS. Было показано, что АЛК эффективнее плацебо на -2,26 по шкале TSS (95% ДИ -3,12--1,41) [38]. Соответствующие различия для перорального применения АЛК (2 РКИ) составили -1,78 (ДИ -2,45--1,10) и -2,81 (ДИ -4,16--1,46) для внутривенного введения (2 РКИ). Важно отметить, что внутривенная терапия АЛК в дозе 600 мг в день в течение 3 нед сопровождалась существенно большим клинически значимым снижением нейропатической боли, при пероральном назначении значимое улучшение появлялось после 3–5 нед (600 мг в день) и было выражено в меньшей степени [38]. В последний систематический обзор [28] было включено 15 китайских РКИ с использованием 300–600 мг АЛК в день в течение 2–4 нед. В результате продемонстрировано, что кратковременная внутривенная терапия АЛК эффективна в отношении влияния на различные показатели нервной проводимости [28]. Отношение шансов эффективности для АЛК составило 4,03 (ДИ 2,73–5,94) [28].

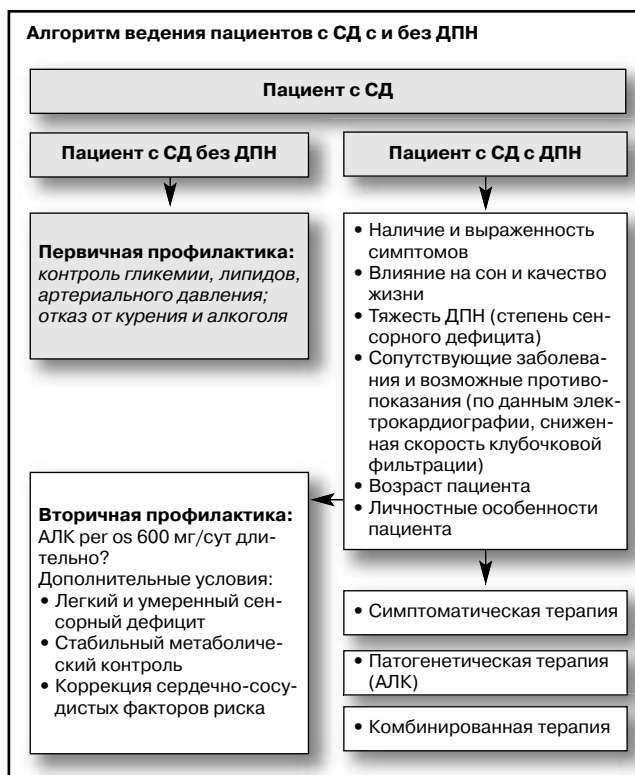
Следует признать, что АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности [4, 47, 70, 74]. Наиболее частыми побочными эффектами являются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, вздутие, дискомфорт и понос) и реакции в месте инъекции (для внутривенного препарата) – зуд, крапивница, дерматит [4, 47, 70, 74]. Достаточно редко встречаются головокружение и неспецифические психиатрические жалобы, особенно тревога и расстройство сна [4, 47, 70, 74]. В очень редких случаях – повышение уровня печеночных ферментов и гипогликемии и, крайне редко, незначительное снижение уровня тиреоидных гормонов и ларингоспазм [4, 47, 70, 74].

Таким образом, АЛК является эффективным и безопасным средством лечения ДПН, что подтверждено результатами нескольких двойных слепых РКИ (данные класса Ib). Кроме того, 4 метаанализа подтвердили эти наблюдения на самом высоком уровне доказательности (доказательства класса Ia).

Однако остается достаточно много практических вопросов клинического применения АЛК. Важно отметить, что АЛК имеет несколько дополнительных преимуществ по сравнению с другими антиноцицептивными препаратами, которые в настоящее время лицензированы и используются для симптоматической терапии нейропатической боли:

- 1) лучше переносится;
- 2) более быстрое начало действия;
- 3) сочетание антиноцицептивной активности с патогенетическим действием (уменьшение сенсорного дефицита, улучшение нервной проводимости).

В повседневной клинической практике АЛК наиболее часто назначается в нескольких случаях [2, 45]:



- Во-первых, для лечения пациентов с нейропатической симптоматикой, особенно тех, у кого имеются такие симптомы, как парестезии и онемение в дополнение к боли, или тех, у кого имеются сопутствующие заболевания и применение других анальгетиков невозможно [13, 73]. Такие сопутствующие заболевания включают ожирение, хроническую почечную недостаточность, тяжелую печеночную патологию, ишемическую болезнь сердца и варианты вегетативной дисфункции [13, 73].
- Во-вторых, АЛК может быть назначена у пациентов с симптомной нейропатией в сочетании с легким или умеренным сенсорным дефицитом. В данной ситуации регресс ДПН в виде улучшения клинических проявлений и, вероятно, уменьшения нейропатического дефицита более вероятен, чем при тяжелой ДПН с выраженным сенсорным дефицитом [13, 69, 74]. АЛК предпочтительнее классических анальгетиков, которые лишь способны облегчить симптоматику без регресса неврологического дефицита и более токсичны [13, 50]. Ретроспективное исследование из Германии показало, что переход от длительного лечения АЛК на габапентин при болевой ДПН сопровождается значительно более высокой частотой побочных эффектов, амбулаторных визитов и увеличением ежедневных расходов на лечение [50].
- В-третьих, АЛК может быть предпочтительна у пациентов с СД, которые имеют кардиальную вегетативную нейропатию.

Тем не менее в настоящее время остается много вопросов, в частности: когда следует начинать терапию АЛК, какова оптимальная длительность терапии и сравнительная эффективность АЛК и симптоматических препаратов?

Международная экспертная группа по ДПН признает внутривенную терапию АЛК как единственный достаточно эффективный вариант патогенетической терапии [59]. Недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ фармакологического лечения болевой ДПН, включивший 58 РКИ с применением 29 препаратов и объединивший 11 883 пациентов, продемонстрировал максимальную эффективность АЛК (при пероральном назначении) в сравнении с 15 анальгетика-

ми для 50% облегчения боли (относительный риск 2,25; ДИ 1,51–3,00) [53].

Одним из важных ограничений, не только для АЛК, но и для любого симптоматического препарата, используемого в терапии ДПН, является небольшая длительность всех существующих РКИ (как правило не более 3 мес).

Клиническая эффективность препаратов АЛК зависит не только от исходного уровня HbA_{1c}, но и от степени сенсорного дефицита, длительности СД и соблюдения правил применения лекарственного препарата [1, 3]. Наиболее эффективен прием АЛК у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, с умеренным стажем СД и уровнем HbA_{1c} < 8% [1, 3]. Можно предположить, что назначение АЛК в условиях оптимального контроля гликемии, уровня липидов и коррекции других факторов риска прогрессии ДПН может оказаться значительно эффективнее как в лечении ДПН, так и в профилактике прогрессии сенсорного дефицита. Однако в целом ряде случаев не удастся достичь желаемого клинического эффекта, в этой ситуации целесообразно рассматривать варианты комбинированной терапии. В данном контексте АЛК выступает как потенциальный кандидат для комбинации с любым симптоматическим препаратом, особенно если учесть разнонаправленность механизмов действия данных препаратов (см. рисунок) [2].

Заключение

В клинической практике АЛК можно рассматривать как препарат выбора у пациентов с симптомной ДПН в сочетании с легким и умеренным сенсорным дефицитом, значимой сопутствующей патологией, а также при сочетании ДПН с поражением вегетативной нервной системы.

Литература/References

1. Бреговский В.В., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Терапевт. архив.* 2005; 10: 15–9. / Bregovskii V.B., Posokhina O.V., Karpova I.A. Prediktory effektivnosti lecheniia diabeticheskoi polineuropatii nizhnikh konechnostei alfa-lipoevoi kislotoi. *Terapevt. arkhiv.* 2005; 10: 15–9. [in Russian]
2. Храмылин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014; 16: 48–53. / Khramilin V.N., Andreeva V.A., Demidova I.Yu. Kombinirovannaiia terapiia bolevoi diabeticheskoi polineuropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniia. *Farmateka.* 2014; 16: 48–53. [in Russian]
3. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет.* 2010; 2: 3–7. / Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Ignatova O.Yu. Otsenka effektivnosti razlichnykh rezhimov peroral'noi terapii alfa-lipoevoi kislotoi bolevoi formy diabeticheskoi perifericheskoi polineuropatii. *Sakharnyi diabet.* 2010; 2: 3–7. [in Russian]
4. Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha lipoic acid. *The SYDNEY Trial.* *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
5. Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, Orasan R. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo* 2000; 14: 327–30.
6. Antonoglou C, Papanas N, Maltezos E. Lipid-lowering therapy in the diabetic foot: seeing the whole iceberg and not just the tip. *Curr Vasc Pharmacol* 2012. [Epub ahead of print].
7. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6112>
8. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+1077-28-7>
9. Bansal D, Badhan Y, Gudala K, Schifano F. Ruboxistaurin for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized clinical trials. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 375–84.
10. Barbiroli B, Medori R, Tritschler HJ, Iotti S. Thioctic acid stimulates muscle ATP production in patients with type-2-diabetes and diabetic polyneuropathy. *Diabetes Stoffwechsel* 1996; 5 (Suppl. 3): 71–6.
11. Bierhaus A, Chevon S, Chevon M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46: 1481–90.
12. Borcea V, Nourouz-Zadeh J, Wolff SP et al. Alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1495–500.
13. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327–33.
14. Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R; Ranirestat Study Group. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009; 32: 1256–60.
15. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543.
16. Cameron NE, Jack AM, Cotter MA. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 125–35.
17. Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev* 2007; 12: 343–51.
18. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP et al. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001; 50: 1927–37.
19. Coppini DV, Bowtell 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: 519–23.
20. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008; 51: 562–6.
21. Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 401–13.
22. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–8.
23. Forsblom CM, Sane T, Groop PH et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 4: 1253–62.
24. Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123–8.
25. Garrett NE, Malcangio M, Dewhurst M, Tomlinson DR. Alpha-Lipoic acid corrects neuro-peptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. *Neurosci Lett* 1997; 222: 191–4.
26. Haak E, Usadel KH, Kusterer K et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 168–74.
27. Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M et al. The effect of alpha-lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res* 1999; 58: 28–34.
28. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 465–71.
29. Heitzer T, Finckh B, Albers S et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 53–61.
30. Hoffman M, Zimmer G. Lipoate prevention of diabetic microangiopathy. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G, editors. *Lipoic acid in health and disease.* New York: Marcel Dekker, 1997; p. 168–74.
31. Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kappa B. *Diabetologia* 1999; 42: 222–32.
32. Hofmann MA, Schiekofer S, Kanitz M et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor-kappa B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1310–6.
33. Hurdag C, Ozkara H, Citci S et al. The effects of alpha-lipoic acid on nitric oxide synthetase dispersion in penile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Tissue React* 2005; 27: 145–50.
34. Jacob S, Henriksen EJ, Tritschler HJ et al. Improvement of insulin-stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 284–8.
35. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, Haring HU. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors* 1999; 10: 169–74.
36. Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Corpus cavernosum dysfunction in diabetic rats: effects of combined alphas-lipoic acid and gamma-linolenic acid treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 380–6.

37. McIluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic odyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 377–85.
38. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279.
39. Mitkov MD, Aleksandrova IY, Orbetzova MM. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55: 55–63.
40. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemiareperfusion injury of peripheral nerve. *J Neurol Sci* 1999; 163: 11–16.
41. 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: 1160–7.
42. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 631–9.
43. Papanas N, Maltezos E. The diabetic foot: established and emerging treatments. *Acta Clin Belg* 2007; 62: 230–8.
44. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 682–90.
45. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (18): 2721–31.
46. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–8.
47. Rathmann W, Haastert B, Delling B et al. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions: a correlational study approach using multiple data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 7: 51–7.
48. Reljanovic M, Reichel C, Rett K et al. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid). A two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res* 1999; 31: 171–9.
49. Resnick HE, Vinik AI, Schwartz AV et al. Independent effects of peripheral nerve dysfunction on lower-extremity physical function in old age. The Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1642–7.
50. Ruessmann HJ. German Society of out patient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch taetiger Arzte e.V.). 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: 174–7.
51. Ruhnau K-J, 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: 1040–3.
52. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications* 2010; 24: 354–60.
53. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14: 167–84.
54. Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005; 111: 343–8.
55. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639–53.
56. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49: 1006–15.
57. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1257–67.
58. Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H et al. Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 313–28.
59. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
60. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–50.
61. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma* 2011; 1: 68–76.
62. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K et al. Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4981–5007.
63. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL et al. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes* 2009; 58: 2376–85.
64. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2010; 33: 1688–90.
65. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
66. 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: 2365–70.
67. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
68. 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). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
69. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–60.
70. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
71. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–9.
72. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20: 369–73.
73. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): S52–7.
74. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 173–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Храмилин Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова. E-mail: Khramiilin_RGMU@mail.ru
Андреева Валерия Александровна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова