

Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полинейропатии

Е.Н.Карева[✉]

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

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

Нейропатия является серьезным осложнением сахарного диабета, лечение которой включает гликемический контроль, патогенетические препараты и симптоматические средства (анальгетики) при необходимости. В данном обзоре приведена оценка эффективности и безопасности α -липоевой кислоты (АЛК) в патогенетической терапии диабетической нейропатии. Механизмы действия АЛК включают снижение окислительного стресса наряду с улучшением эндонейронального кровотока, повышением скорости проводимости по нервным волокнам, а также улучшением ряда других функций нерва. Существует достаточно клинических исследований, соответствующих современным требованиям доказательной медицины, свидетельствующих, что АЛК является эффективным и безопасным препаратом. По обезболивающей эффективности АЛК уступает центральным анальгетикам, но она лучше переносится, имеет более быстрое начало действия, а также дополнительно к анальгезии облегчает парестезии, онемение, снижает/устраняет сенсорный и мышечный дефицит. Поэтому АЛК является препаратом выбора для больных с ранними симптомами нейропатического дефицита, с вегетативной нейропатией сердечно-сосудистой системы и для пациентов с сопутствующей патологией для снижения риска полипрагмазии.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, патогенетическая терапия, α -липоевая кислота, механизмы действия, эффективность.

[✉]elenakareva@mail.ru

Для цитирования: Карева Е.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 92–97.

Lipoic acid in pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy

E.N.Kareva[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

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

Neuropathy is a serious complication of diabetes mellitus, where treatment involves glycemic control, pathogenic agents and symptomatic agents (analgesics), if necessary. This review shows the efficacy and safety of α -lipoic acid (ALA) in pathogenetic therapy of diabetic neuropathy. Mechanisms of action of ALA include the reduction of oxidative stress while improving endoneuronal blood flow, increase in nerve fibers conduction velocity, as well as the improvement of a number of other nerve functions. There is enough clinical trials, corresponding to modern requirements of evidence-based medicine, evidence that ALA is an effective and safe drug. As analgesic effectiveness of ALA is inferior central analgesics, but it is better tolerated, it has a more rapid onset of action, and in addition to analgesia facilitates paresthesia, numbness, reduces / eliminates muscle and sensory deficits. Therefore, ALA is a drug of choice for patients with early symptoms of neuropathic deficits, with the autonomic neuropathy of the cardiovascular system and for patients with co-morbidities to reduce the risk of polypharmacy.

Key words: diabetic neuropathy, pathogenetic therapy, α -lipoic acid, mechanisms of action, efficacy.

[✉]elenakareva@mail.ru

For citation: Kareva E.N. Lipoic acid in pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 92–97.

Введение

Сахарный диабет (СД) может привести к неврологическим осложнениям, самым распространенным из которых является дистальная симметричная диабетическая сенсорная полинейропатия (ДПН). Распространенность осложнения составляет ~30%, а его частота ~2% в год (N.Papanas, 2014). Типичные симптомы нейропатии – боль, онемение, парестезия и дизестезия с частым ухудшением в ночное время – могут возникнуть у 20% больных СД (T.Várkonyi, 2013). ДПН относится к фактору риска смерти при СД (D.Corrini, 2000, F.Moura, 2015). Другим серьезным проявлением диабетической нейропатии является вегетативная (автономная) нейропатия сердечно-сосудистой системы, которая приводит не только к постуральной гипотонии, но и может вызывать серьезные аритмии и внезапную сердечную смерть (A.Vinik, 2010).

Диабетическая нейропатия связана со значительным ухудшением качества жизни пациентов с диабетом. Несмотря на высокую частоту встречаемости, актуальными остаются вопросы ранней диагностики ДПН, а существующие алгоритмы терапии не являются удовлетворительными. Лечение ДПН базируется на трех основных принципах: интенсивный гликемический контроль, патогенетические препараты и, при необходимости, симптоматическое лечение боли. Симптоматическое лечение ДПН включает использование антидепрессантов (амитриптилин и дулоксетин), препаратов γ -аминомасляной кислоты (габапентин и прегабалин), опиоидов и местных агентов, таких как капсаицин. Патогенетические методы лечения учиты-

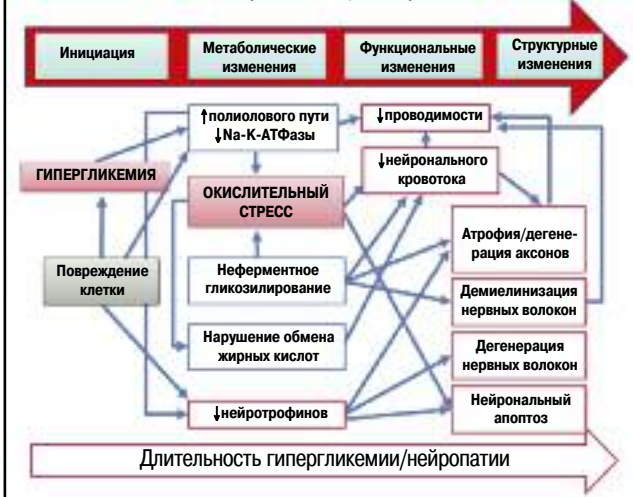
вают основные звенья патогенеза ДПН (рис. 1) и включают α -липоевую кислоту (АЛК), бенфотиамин и ингибиторы альдозоредуктазы (рис. 2). Ряд агентов являются потенциальными кандидатами для будущего использования в терапии ДПН – антагонисты кальциевых каналов, факторы роста и антагонисты 2-го типа рецепторов ангиотензина II.

Центральным звеном патогенеза СД является чрезмерная активация окислительного стресса, в первую очередь в клетках сосудов, что проявляется микро- и макроангиопатиями. Срыв контроля окислительного баланса в клетке может быть следствием либо увеличения производства свободных радикалов в митохондриях, либо уменьшения антиоксидантной защиты. Нейрональные клетки, как и эндотелиоциты, не ограничены в потреблении глюкозы, поэтому являются еще одним слабым звеном организма при гипергликемии.

Патогенез ДПН включает вызванное хронической гипергликемией нарушение обменных процессов как в эндоневральных сосудах, так и в самих нейрональных клетках. Так как пусковым звеном патогенеза является гипергликемия, то базовое лечение ДПН включает обязательный контроль гликемии. Однако интенсивная гипогликемическая терапия не в состоянии полностью исключить возникновение ДПН, привести к серьезному регрессу либо ликвидации ее клинических проявлений. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение.

Для инициации и прогрессирования ДПН характерны: активация полиолового пути утилизации глюкозы с обра-

Рис. 1. Патогенез ДПН (по A.Sima, 1999).



зованием нейротоксичного сорбитола, неферментативное гликирование макромолекул и накопление патологических конечных продуктов гликирования, повышение активности протеинкиназы C, дефицит миоинозитола и фактора роста нервов. Все указанные дефекты обмена веществ в глиальных клетках, нейронах и эндотелиоцитах приводят к окислительному стрессу, который, в свою очередь, отвечает за поражение мембранных клеточных структур и развитие эндотелиальной дисфункции, окислительную модификацию липопротеидов, внутрисосудистое тромбообразование, воспаления (см. рис. 1). Реактивные формы кислорода оказывают на нейроны и шванновские клетки токсическое действие, нарушают кровоток и вызывают эндоневральную гипоксию.

В сосудах окислительный стресс приводит к повреждению эндотелиальных клеток и их дисфункции. В нейрональных клетках перекисное окисление липидов мембран приводит к нарушению метаболизма, которое усугубляется дисфункцией питающих сосудов, нарушению трофики, ишемии и гипоксии периферических нервов. В целом все указанные события приводят к проблемам аксонального транспорта. Поэтому распространенной аномалией при диабете является снижение скорости проведения двигательных или сенсорных потенциалов вследствие аксопатии. Скорость проводимости нерва при ДПН постепенно уменьшается в среднем на 0,5 м/с в год (J.Arrezo, 1997).

Патогенетическим способом лечения ДПН является борьба с окислительным стрессом. Так как срыв окислительного баланса происходит за счет перепроизводства активных форм кислорода либо из-за истощения антиокислительного потенциала клетки, рациональным является применение антиоксидантов и/или средств восстановления эндогенной антиокислительной системы. Эндогенная система защиты включает следующие антиоксидантные механизмы:

- 1) «улавливание» активных радикалов (содержат SH-группы, например АЛК);
- 2) увеличение активности антиоксидантных систем (АЛК);
- 3) стабилизация структур клеточной мембраны (структурные антиоксиданты, например витамин Е).

Компоненты собственной антиокислительной защиты представлены в разных компартментах: в цитоплазме (витамин С, глутатион, супероксиддисмутаза, ферритин, АЛК), в мембранах (α -токоферол, убихиноны, АЛК), в межклеточной среде (витамин С, трансферрин, лактоферрин, АЛК). Единственным вездесущим компонентом, легко преодолевающим тканевые и клеточные барьеры за счет физико-химических свойств (амфифильность), является АЛК. Применение аналогов эндогенных антиоксидантов, при условии адекватной фармакокинетики, является опти-

Рис. 2. Мишени действия патогенетических препаратов при диабетической нейропатии (по S.Javed, 2015).



*Нет в Государственном реестре лекарственных средств РФ.
ROS – реактивные формы кислорода.

Рис. 3. Механизмы действия АЛК в терапии ДПН.



мальным методом фармакологической коррекции окислительного стресса, так как они обладают отличным профилем безопасности.

Оптимизированный гликемический контроль является эффективным у пациентов с СД типа 1, но в значительно меньшей степени – у больных СД типа 2 (B.Callaghan, 2012). Поэтому у данных больных на первое место выходят препараты патогенетической терапии. В этой статье рассмотрим фармакологические аспекты применения патогенетического препарата АЛК в лечении диабетической нейропатии.

К основным эффектам патогенетических препаратов относятся: торможение полиолового пути метаболизма глюкозы и уменьшение накопления токсичного сорбитола и фруктозы в клетках (ингибиторы альдозоредуктазы), замещение эссенциальных жирных кислот (γ -линоленовая кислота), снижение окислительного стресса (АЛК, витамин Е), блокада протеинкиназы C (рубоксистерин), регенерация нейронов (факторы роста нервов), улучшение эндоневрального кровотока (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), торможение образования токсичных продуктов гликирования (АЛК, пиагедин, бенфотиамин). Кроме того, гиполипидемическое лечение может улучшить функцию нейронов. Однако, несмотря на обилие терапевтических возможностей, очень немногие из приведенных препаратов имеют убедительную доказательную базу (N.Papanas, 2014). На этом фоне препараты АЛК имеют очевидное преимущество. Во-первых, АЛК

обладает комплексным действием, охватывающим большинство перечисленных путей патогенеза ДПН, во-вторых – имеет наибольшее количество клинических испытаний с однородными результатами о его высокой эффективности и безопасности.

Фармакодинамика АЛК

АЛК представляет собой уникальный растворимый в воде и липидах антиоксидант, который имеет важное значение для биоэнергетических процессов в митохондриях. АЛК является жирной кислотой с цепью средней длины, получаемой в результате расщепления линолевой кислоты, существует в виде двух стереоизомеров: R(+)-АЛК и S(-)-АЛК.

В настоящее время в медицинской практике используются разные препараты АЛК, которые различаются по количеству активного вещества в виде таблеток или растворов для инъекций. Препараты АЛК представлены тремя солями: меглутаминовой (Тиогамма); этилендиаминовой (Эспапон, Берлитион), трометамоловой (Тиоктацид). Тип соли не влияет на эффективность и безопасность препарата АЛК. Берлитион («Берлин-Хеми ГмбХ», Германия) выпускается в виде раствора для инъекций (300 и 600 мг) и таблеток (300 мг). Опыт применения Берлитиона в России насчитывает более 15 лет. Эффективность и безопасность применения Берлитиона в терапии ДПН продемонстрирована в большом числе зарубежных и ряде отечественных исследований (И.А.Бондарь, 2014).

Основные эффекты АЛК

В настоящее время экспериментально и клинически подтверждены следующие эффекты АЛК (рис. 3):

1. Антиоксидантное действие. АЛК – эндогенный антиоксидант прямого (связывает свободные радикалы) и непрямого действия, защищает клетки от повреждения продуктами перекисного окисления липидов. Сама АЛК и дигидролипидат хелатируют ряд переходных металлов, восстанавливают прочие антиоксиданты (аскорбат и витамин Е), повышают внутриклеточный уровень глутатиона и убихинона. За счет антиоксидантного действия АЛК улучшает эндоневральный кровоток при ДПН (M.Nagamatsu, 1995, N.Cameron, 1998, Y.Mitsui, 1999, M.Stevens, 2000, L.Coppey, 2001, T.Kunt, 1999). АЛК снижает параметры окислительного стресса у пациентов с СД (L.Androne, 2000).
2. Метаболические эффекты. АЛК участвует в энергетическом метаболизме клетки в качестве субстрата, кофактора разных ферментов, например мультиферментных комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и α -кетокислот. В результате применения АЛК у пациентов с СД нормализуется углеводный обмен (повышается чувствительность клеток к инсулину, способствует снижению концентрации глюкозы в плазме крови и увеличению концентрации гликогена в печени, профилактирует осложнения СД; уменьшает образование конечных продуктов прогрессирующего гликозилирования белков в нервных клетках, улучшает микроциркуляцию и эндоневральный кровоток, снижает накопление патологических метаболитов в виде полиолов и тем самым уменьшает отек нервной ткани). Пациентам с ДПН следует поддерживать оптимальный уровень глюкозы в крови (в случае необходимости корректировать дозы гипогликемических препаратов). Препарат уменьшает концентрацию вредных фракций липидов и холестерина в крови (И.А.Бондарь, 2014); увеличивает биосинтез фосфолипидов, в частности фосфатидилинозитола, благодаря чему способствует восстановлению поврежденной структуры клеточных мембран; нормализует проведение нервных импульсов. АЛК у пациентов с ДПН дополнительно стимулирует функцию скелетных

мышц за счет активации продукции аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях (B.Barbiroli, 1996).

3. Дезинтоксикационное действие. Препарат устраняет токсическое влияние метаболитов алкоголя (ацетальдегида, пировиноградной кислоты), уменьшает избыточное образование молекул свободных кислородных радикалов, уменьшает эндоневральную гипоксию и ишемию, ослабляя проявления полинейропатии в виде парестезий, ощущения жжения, боли и онемения конечностей.
4. Противовоспалительное действие АЛК доказано в экспериментальных и клинических исследованиях. АЛК тормозит транслокацию в ядро «дирижера» воспаления – транскрипционного фактора NF- κ B. АЛК-терапия уменьшает NF- κ B активацию в мононуклеарной фракции крови пациентов с СД (M.Hofmann, 1999). По-видимому, промежуточным звеном этого эффекта являются активация протеинкиназы С и сопряженное увеличение уровня циклического аденозинмонофосфата в клетке. В любом случае, результат – снижение продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и интерферона γ , ингибирование экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) с последующим сдерживанием избыточного ответа клеточного иммунитета (W.-J.Zhang, 2001).
5. Органопротекторное действие: нейротрофическое, ангиопротекторное. АЛК нормализует работу сосудов и нейронов, защищает клетки от негативного воздействия разных факторов. АЛК улучшает микроциркуляцию (E.Naak, 2000), по всей видимости, за счет облегчения NO-зависимой вазодилатации у больных СД (T.Heitzer, 2001) и улучшения реологических свойств крови (M.Hoffman, 1997). Способность АЛК повышать уровень миоинозитола и креатинфосфата в нейронах является важнейшим компонентом его нейропротекторного эффекта (Е.Б.Меньщикова, 2006). Кроме того, АЛК стимулирует секрецию фактора роста нервов, ускоряет рост/регенерацию нерва после его перерезки или сдавления (экспериментальные данные), повышает нейрональную пластичность. АЛК активизирует приток крови, поглощение и метаболизм глюкозы в периферических нервах наряду с увеличением скорости проводимости потенциала по мембране нейрона (M.Stevens, 2000). Более того, она исправляет дефицит нейропептидов (например, нейропептид Y и вещества P) в спинном мозге (N.Garrett, 1997) и подавляет активацию NF- κ B в периферических нейронах (A.Bierhaus, 1997). АЛК оказывает нейрозащитное действие при реперфузионном повреждении (Y.Mitsui, 1999), улучшает состояние пациентов с гипералгезией (N.Cameron, 2001). Таким образом, цитопротекторное действие АЛК зависит от ее метаболической, антиокислительной и противовоспалительной активности (S.Sola, 2005).

В целом АЛК оказывает благотворное воздействие на эндотелиальную функцию, окислительный стресс и утилизацию глюкозы, нарушения которых являются основными звеньями патогенеза диабетической нейропатии (A.Volton, 2013, J.Evans, 2000).

Таким образом, АЛК является ценным препаратом для лечения диабетической нейропатии и имеет три дополнительных преимущества по сравнению с симптоматическими анальгетиками:

- а) она лучше переносится;
- б) начало ее действия является более быстрым;
- в) она не только действует на боль, но и, будучи патогенетическим средством, снижает другие жалобы (парестезию и онемение) вместе с устранением сенсорного дефицита и мышечной слабости.

Сочетание эффективности с отсутствием серьезных побочных эффектов является важным преимуществом АЛК перед центральными анальгетиками, например антиде-

прессантом дулоксетином, от приема которого отказываются 16% пациентов из-за побочных эффектов (M.Lunn, 2014).

Фармакокинетика АЛК

При пероральном применении АЛК хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте с помощью рН-зависимых транспортеров монокарбоновых кислот, биодоступность составляет 20–30% (эффект первого прохождения через печень). Проникает через гематоэнцефалический барьер, распределяется вне и внутри клеток, где превращается в дигидролипоевую кислоту. Метаболизируется S-метилованием и β-окислением, основные метаболиты в неактивном состоянии выводятся преимущественно почками (80–90%), частично с желчью. In vitro АЛК образует соединения с ионами металлов, а также умеренно растворимые комплексы с молекулами сахаров.

Клиническая эффективность и безопасность АЛК в терапии ДПН

В настоящее время препараты АЛК в терапии ДПН имеют самую обширную доказательную базу. АЛК – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в 9 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективностью. Препарат АЛК Берлитион, влияя на окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, метаболизм глюкозы и липидов, действует на важнейшие патогенетические звенья развития диабета и его осложнений, в частности ДПН (рис. 3). Поэтому Берлитион, как продемонстрировано в клинических исследованиях, увеличивает продолжительность активной жизни пациентов с ДПН.

Терапевтическая эффективность АЛК в лечении ДПН доказана в исследованиях ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, OPRIL, SYDNEY 2 (см. таблицу). Результаты исследований показали, что введение больным СД АЛК (600 или 1200 мг/сут внутривенно 3 нед + перорально 6 мес; перорально 600 и 1200 мг/сут 2 и 4 года; перорально 1800 мг/сут 3 нед) уменьшает клинические симптомы нейропатии (боль, жжение, онемение, парестезии), уменьшает мышечную слабость, улучшает электрофизиологические показатели функции нервов (повышение скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам), при длительном применении способствует дальнейшему улучшению неврологических показателей (D.Ziegler, 1995, 1999, 2011).

Значительное улучшение отмечено при сочетании парентеральной (600 мг в день 3 нед) и пероральной терапии (600 мг 1–3 раза в день в течение 6 мес). Для закрепления эффекта лечения курс терапии рекомендуется проводить 2 раза в год. АЛК в дозах 600 и 1200 мг в день демонстрирует одинаковую эффективность, однако доза 1200 мг вызывала большую частоту побочных эффектов (тошнота). Интересно, что у больных с ДПН после внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в течение 3 нед улучшение неврологических показателей сохраняется до 2 мес (A.Ametov, 2010).

Препаратами выбора в лечении болевой формы ДПН являются центральные анальгетики и антидепрессанты, однако применение АЛК, действующей на центральное звено патогенеза осложнений СД, позволяет значительно снизить потребление этих препаратов пациентами с СД. Так, длительное применение АЛК сопровождается уменьшением болевого синдрома у 75% пациентов (H.-J.Ruessmann, 2009).

После 3–5 нед лечения АЛК достигается значительное улучшение состояния пациентов с ДПН – снижение выраженности нейропатических симптомов (боль, ощущение жжения, парестезия, онемение) и улучшение клинических признаков (сухожильные рефлексы, восприятие вибрации, температуры и боли, мышечной силы).

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с использованием АЛК при диабетической нейропатии						
Исследование	Пациенты с СД типа 1 / СД типа 2	Суточная доза, мг	Длительность/ путь	Терапевтические эффекты	ПЭ	Ссылка
ALADIN	0/328	100/600/1200/плацебо	3 нед внутривенно	TSS*, NDS*, HPAL*	Нет	D.Ziegler, 1995
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года внутрь	SNCV*, SNAP*, MNCV*	Нет	M.Reljanovic, 1999
ALADIN III	0/508	600 внутривенно + 1800 перорально/плацебо	3 нед внутривенно + 6 мес перорально	TSS ^{§/N} , NIS ^{*/§} , NIS-LL ^{§/§}	Нет	D.Ziegler, 1999
DEKAN	0/73	800/плацебо	4 мес перорально	Вариабельность сердечного ритма*	Нет	D.Ziegler, 1997
ORPIL	0/24	1800/плацебо	3 нед перорально	TSS*, HPAL [§] , NDS*	Нет	K-J.Ruhnau, 1999
SYDNEY	30/90	600/плацебо	3 нед внутривенно	TSS*, NSC*, NIS*	Нет	A.Ametov, 2003
SYDNEY 2	30/151	600/1200/1800/плацебо	5 нед перорально	TSS*, NSC*, NIS*	Дозозависимо	D.Ziegler, 2006
NATHAN 1	110/344	600/плацебо	4 года перорально	NSC*, NIS*, NIS-LL*, NCV [§]	*	D.Ziegler, 2011
Метаанализ	103/1055	600/плацебо	3 нед внутривенно	TSS*, NIS-LL*, NIS*	Нет	D.Ziegler, 2004
Метаанализ	60/1100	ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL	См. выше	См. выше	См. выше	C.McIllduff, 2011
Метаанализ	60/593	ALADIN, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL	3 нед внутривенно 3,5 нед перорально	TSS*, TSS*	См. выше	G.Mijnhout, 2012
Метаанализ	1058	300/450/600	2–4 нед внутривенно	MNCV*, SNCV*, NCV*	Нет	T.Han, 2012
Метаанализ	27 РКИ	600	Внутривенно, перорально	NIS-LL*, TSS*	Нет	N.Bakici, 2016

*Улучшение по сравнению с плацебо; [§]тренд в сторону улучшения по сравнению с плацебо; ^Nразницы нет по сравнению с плацебо.
HPAL – Гамбургская шкала боли (баллы); MNCV – скорость двигательной нервной проводимости; NDS – нейропатическая инвалидность; NIS-LL – шкала выраженности нейропатии (нижних конечностей); SNAP – потенциал действия чувствительного нерва; SNCV – скорость сенсорной нервной проводимости; TSS – общий балл симптомов нейропатии.

Метаанализы результатов клинических испытаний подтвердили, что лечение пациентов с ДПН с помощью АЛК 600 мг/сут внутривенно в течение 3 нед является безопасным и значительно улучшает состояние пациентов, снижает нейропатический дефицит (доказательства класса Ia) (D.Ziegler, 2004). Общий балл симптомов ДПН был уменьшен на -2,45 (95% доверительный интервал – ДИ -4,52; -0,39) после внутривенного применения АЛК 600 мг и на -1,95 (95% ДИ -2,89; -1,01) – при пероральном введении (N.Bakici, 2016).

Самым продолжительным исследованием активности АЛК в терапии ДПН явилось исследование NATHAN 1, которое длилось 4 года. Ретроспективный анализ данных этого РКИ позволил выделить группы пациентов с наиболее высокой чувствительностью к терапии АЛК. В РКИ вошли 460 больных СД с ДПН от легкой до умеренной, 600 мг АЛК внутрь 1 раз в сутки или плацебо. Оценивали выраженность нейропатии нижних конечностей (NIS-LL) и частоту сердечных сокращений во время глубокого дыхания (HRDB). Оказалось, что улучшение состояния и профилактика прогрессирования NIS-LL на фоне лечения АЛК в течение 4 лет по сравнению с плацебо выявлены у мужчин более старшего возраста, с более низким индексом массы тела, нормальным кровяным давлением, отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, на фоне лечения инсулином, большой продолжительностью диабета и нейропатии. Кроме того, пациенты, получавшие ИАПФ, показали лучший результат в HRDB после 4 лет лечения АЛК. Таким образом, оптимальное управление факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать повышению эффективности применения АЛК у пациентов с более высоким бременем болезни (D.Ziegler, 2016).

Способ применения и дозы

В начале лечения препараты АЛК назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг (1–2 ампулы). Пе-

ред применением содержимое 1–2 ампул (12–24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 мин. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света, например, с помощью алюминиевой фольги. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 ч. Курс лечения составляет 2–4 нед. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированными препаратами АЛК в дозе 300–600 мг/сут. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом.

Заключение

АЛК является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным средством для лечения диабетической нейропатии, как показано в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (доказательства класса Ib). Кроме того, 5 метаанализов подтвердили эти наблюдения на самом высоком уровне доказательств (Ia).

Литература/References

1. Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alphalipoic acid. The SYDNEY Trial. Diabetes Care 2003; 26: 770–6.
2. Ametov AS, Novosadova MV, Barinov AN et al. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations. Ter Arkh 2010; 82 (12): 61–4.
3. Androne I, 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.
4. Arrezo JC. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy. Neuroscience Research Communications 1997; 21: 13–23. doi: 10.1002/(SICI)1520-6769(199707)21:113::AID-NRC20303.0.CO;2-P
5. 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.

6. Bartkoski S, Day M. Alpha-Lipoic Acid for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Am Fam Physician* 2016; 93 (9): 786.
7. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF- κ B is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46: 1481–90.
8. Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327–33.
9. Bakici N, Fakkel TM, van Neck JW et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016 Jan 29. doi: 10.1111/dme.13083. [Epub ahead of print]
10. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543.
11. Cameron NE, Cotter MA, Horrobin DH, Tritschler HJ. Effects of α -lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia* 1998; 41: 390–399. doi: 10.1007/s001250050921
12. 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.
13. Coppey LJ, Gellert 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. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1927
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Hoffman M, Zimmer G. Lipoxate 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.
21. 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- κ B. *Diabetologia* 1999; 42: 222–32.
22. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015 6 (1): 15–28. DOI: 10.1177/2040622314552071
23. Kunt T, Forst T, Wilhelm A et al. α -Lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. *Clinical Sci* 1999; 96: 75–82. doi: 10.1042/CS19980224
24. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD007115.
25. McIluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 377–85.
26. 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.
27. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ et al. α -Lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve. *J Neurol Sci* 1999; 163: 11–6. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00017-9
28. Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Goulart MO. Lipoic Acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (5): 458–83.
29. 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. doi: 10.2337/diacare.18.8.1160
30. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Exp Opin Pharmacother* 2014; 15 (18): 2721–31.
31. 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.
32. Ruessmann H-J. Switching from pathogenetic treatment with α -lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 174–7.
33. 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.
34. 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.
35. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effects of DL- α -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49: 1006–15.
36. Tingting Han, Jiefei Bai, Wei Liu, Yaomin Hu. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 465–71.
37. 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.
38. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2010; 33: 1688–90.
39. Wada H, Shintani D, Ohlrogge J. Why do mitochondria synthesize fatty acids? Evidence for involvement in lipoic acid production. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997; 94: 1591–6.
40. Weiskirchen R. Hepatoprotective and Anti-fibrotic Agents: It's Time to Take the Next Step. *Front. Pharmacol* 2016; 6: 303. doi: 10.3389/fphar.2015.00303
41. Zhang W-J, Frei B. Alpha-Lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J* 2001; 15: 2423–32.
42. Zhong-Wei Zhang, Xiao-Chao Xu, Ting Liu, Shu Yuan. Mitochondrion-Permeable Antioxidants to Treat ROS-Burst-Mediated Acute Diseases. *Oxidative. Medicine and Cellular Longevity* 2016. Article ID 6859523, 10 pages doi.org/10.1155/2016/6859523
43. 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.
44. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
45. 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.
46. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34 (9): 2054–60.
47. Ziegler D, Nowak H, Kempner P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
48. 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.
49. Ziegler D, Low PA, Freeman R et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (2): 350–6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018. Epub 2015 Nov 10
50. Бондарь И.А. Применение берлитиона в диабетологии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2014; 20: 2–8. / Bondar' I.A. Primenenie berlitona v diabetologii. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya. 2014; 20: 2–8. [in Russian]
51. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М., 2006. / Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. i dr. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty. M., 2006. [in Russian]
52. Недосугова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. Международный эндокринологический журн. 2007; 8 (2): 49–51. / Nedosugova L.V. Alfa-lipoevaia kislota (Espa-lipon) v kompleksnom lechenii diabeticheskoi neiropatii. Mezhnunarodnyi endokrinologicheskii zhurn. 2007; 8 (2): 49–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф фармакологии ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В.Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elenakareva@mail.ru