



Тиоктовая кислота: точка приложения – диабетическая нейропатия

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@sgma.info

На сегодняшний день приоритетным направлением терапевтических воздействий при сахарном диабете являются его осложнения, поскольку это позволяет снизить показатели инвалидизации и смертности среди больных и повысить качество и продолжительность их жизни. Одним из осложнений сахарного диабета является нейропатия. Учитывая топическое многообразие проявлений диабетической нейропатии, а также патогенетическую многофакторность ее развития, наиболее перспективными для ее лечения остаются препараты широкого спектра метаболического действия, центральное место среди которых занимают препараты тиоктовой кислоты. Проведенные исследования доказали эффективность и высокий профиль безопасности данных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, альфа-липоевая кислота, механизмы действия

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения вследствие опережающего все прогнозы темпа роста числа заболевших. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на сегодняшний день в мире насчитывается 382 млн больных СД. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2003 по 2030 г. число ассоциированных с СД смертей увеличится более чем на 60%. В то же время благодаря повышению качества медицинского обслуживания повышается продолжительность

жизни больных СД, а значит, и частота осложнений СД, лечение которых требует все больше экономических, социальных, интеллектуальных ресурсов. Течение СД в 60–90% случаев осложняется диабетической нейропатией, повышающей риск сердечно-сосудистой смерти и смерти в первую очередь вследствие развития синдрома диабетической стопы. Примерно у 41% больных СД 1 и 2 типа диагностирована диабетическая нефропатия [1], через 10 лет приводящая к развитию почечной недостаточности. Ангиоретинопатия диагностируется у 38% больных, при этом заболевании риск потери

зрения у пациентов с СД повышен в 25 раз [2].

Макроангиопатия стала еще одной проблемой диабетологии. Ею обусловлено приблизительно 70% смертей среди больных СД 2 типа. Так, риск инфарктов миокарда при СД повышается в 3,7 раза у мужчин и в 5,9 раза у женщин, инсульта – в среднем в 6 раз. Необходимо отметить, что уже на этапе выявления СД 2 типа более 50% больных имеют разные стадии диабетических осложнений [2].

В основе развития поздних осложнений СД лежит гипергликемия, вызывающая метаболические нарушения. Однако хороший контроль углеводного обмена не всегда предотвращает их. Так, исследование STENO-2 показало, что, несмотря на интенсивное лечение больных в течение 13 лет не только сахароснижающими, но и гипотензивными и гиполипидемическими препаратами в сочетании с диетотерапией и изменением образа жизни, осложнения СД прогрессировали в 51% случаев [3]. Именно предшествующие компенсации периоды гипергликемии определяют риск развития и прогрессирования диабетических осложнений. Данный феномен получил название гипергликемической, или метаболической, памяти [4]. Он обусловлен многофакторными нарушениями внутриклеточной энергетики, развивающимися уже при относитель-



но краткосрочных эпизодах гипергликемии и сохраняющимися даже в условиях хорошего контроля заболевания.

Достижение хороших или даже удовлетворительных показателей углеводного обмена сегодня является желанной, но труднодостижимой целью. Так, по данным литературы, у 2403 больных СД 2 типа уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составляет 9,35%, что очень далеко от целевых значений. Микроальбуминурия и протеинурия отмечены у 22 и 34% больных соответственно, диабетическая ретинопатия – у 83%, диабетическая нейропатия – у 80% [5]. Именно поэтому приоритетным направлением терапевтических воздействий на сегодняшний день являются осложнения СД. Это позволит не только снизить показатели инвалидизации и смертности среди больных СД, но и повысить качество и продолжительность их жизни.

Патогенез осложнений СД сложен. И хотя в нем задействовано много факторов, ведущая роль отводится гипергликемии. Если с колебаниями среднесуточного уровня гликемии с помощью пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулинотерапии удастся справиться, то краткосрочные подъемы уровня глюкозы в крови, связанные с приемом пищи или другими причинами, как правило, не поддаются коррекции. Однако даже краткосрочное повышение уровня глюкозы запускает в клетках ряд окислительных и воспалительных процессов, в основе которых лежит прежде всего действие продуцируемых в избытке супероксидных радикалов [6, 7]. В норме супероксидные радикалы генерируются в небольших количествах и обладают защитным действием, но в условиях хронической гипергликемии их образование повышается. Это приводит к окислительной активации полиаденозинфосфат-рибозы полимеразы, которая ингибирует гликолитический фермент – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу.

Существуют следующие пути расщепления глюкозы на стадии образования глицеральдегид-3-фосфата и фруктозо-6-фосфата:

- ✓ альдозоредуктазный путь с аккумуляцией сорбитола в клетках;
- ✓ гексааминовый путь, который блокирует пентозофосфатный путь и приводит к истощению запасов клеточного глутатиона;
- ✓ активация протеинкиназы C вследствие аккумуляции внутри клетки диацилглицерина;
- ✓ активация редокс-сенситивного транскрипционного фактора NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который стимулирует транскрипцию и экспрессию провоспалительных цитокинов;
- ✓ переход глицеральдегид-3-фосфата в трифосфатоксоальдегид и далее в конечные продукты гликирования (КПГ), вызывающие поражения сосудистой стенки генерализованного характера.

По мнению некоторых исследователей, данные изменения в сочетании с генетической предрасположенностью, усугубляющими факторами (алкоголь, медикаменты (изониазид, нитрофурантоин), токсические вещества (галлий)) запускают метаболические нарушения, приводящие к развитию диабетической нейропатии:

- ✓ активацию полиолового шунта – ферментативное окисление глюкозы до сорбитола и фруктозы. Эти продукты, накапливаясь в нервных клетках, изменяют осмос, конкурируют с глюкозой в синтезе миоинозитола;
- ✓ дефицит миоинозитола, который необходим для передачи нервного импульса и аксонального транспорта Na, K, Ca. Глюкоза конкурирует за транспортные системы с миоинозитолом, при этом снижается и внутриклеточный синтез миоинозитола;
- ✓ неферментативное гликирование внутри- и внеклеточных белковых структур; гликирование миелина приводит к частичной демиелинизации волокна;
- ✓ повреждающее действие окислительного стресса, сопровождаю-

щего эндоневральную гипоксию и усиленное самоокисление ненасыщенных липидов;

- ✓ антитела к инсулину, по мнению некоторых ученых, могут реагировать с фактором роста нерва, вызывая нейральную атрофию;
- ✓ поражение микрососудов вызывает ишемию нерва и приводит к повреждению аксонов.

Большое количество патогенетических факторов, по всей вероятности, объясняет топическое многообразие проявлений диабетической нейропатии, при которой возможно вовлечение в процесс практически всех нейрональных структур. Именно поэтому для постановки диагноза необходима классификация, которая бы максимально охватывала весь спектр функциональных и органических поражений нервной системы.

Отечественными и зарубежными исследователями предложены различные классификации диабетической нейропатии: в зависимости от поражения отделов нервной системы, распространенности клинических проявлений, тяжести поражения. Наиболее полной и понятной для врача-клинициста, на наш взгляд, является классификация М.И. Балаболкина (2000) (табл. 1) [8].

При диабетической нейропатии нарушения со стороны различных отделов нервной системы часто сочетаются, например к симметричной сенсорной нейропатии добавляется кардиальная автономная нейропатия.

Учитывая топическое многообразие проявлений диабетической нейропатии, а также патогенетическую многофакторность, наиболее перспективными в терапии данного заболевания остаются препараты широкого спектрального метаболического действия, в частности препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) была открыта Е. Snell и соавт. в 1937 г., в 1951 г. впервые выделена из экстрактов говяжьей печени, а в 1952 г. определена ее структурная формула: 1,2-дителиолан-3-валериановая кислота.



Таблица 1. Классификация диабетической нейропатии

Стадия нейропатии	Описание
Субклиническая	А. Нарушены электродиагностические тесты: снижение проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов; уменьшение амплитуды вызванных потенциалов нервов и иннервируемых ими мышц Б. Нарушены чувствительные тесты: вибрационный и тактильный тесты, тепловая/холодовая пробы, снижена болевая чувствительность В. Изменены функциональные тесты вегетативной нервной системы: нарушены функции синусового узла, расстроен ритм сердечной деятельности, изменены зрачковый рефлекс, потоотделение
Клиническая	А. Центральная: энцефалопатия, миелопатия Б. Периферическая нейропатия Дистальная симметричная сенсорно-двигательная нейропатия: ■ первичная нейропатия мелких волокон ■ первичная нейропатия крупных нервных стволов ■ смешанная ■ проксимальная амиотрофия В. Вегетативная полинейропатия 1. Нарушение зрачкового рефлекса 2. Нарушение потоотделения: ■ дистальный ангидроз ■ гипергидроз при еде 3. Урогенитальная нейропатия: ■ дисфункция мочевого пузыря ■ половая дисфункция 4. Желудочно-кишечная нейропатия: ■ гиперсаливация ■ атония пищевода, рефлюкс-эзофагит, дисфагия ■ атония желудка: замедленная эвакуация или, наоборот, опрокидывающее опорожнение желудка ■ энтеропатия: смена водянистой диареи запорами, дисбактериоз ■ дискинезия желчных путей, камнеобразование, реактивный панкреатит 5. Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы: ■ тахикардия покоя ■ фиксированный «ригидный» сердечный ритм ■ безболевая ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда ■ ортостатическая гипотония: ✓ нарушение реакции периферических сосудов на ортоспазм ✓ отсутствие повышения систолического объема миокарда на ортопробу ■ снижение реакции на ортостаз со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ■ сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам ■ снижение толерантности к физическим нагрузкам: ✓ снижение ударного выброса на физическую нагрузку ✓ неспособность сердца увеличить частоту сердечных сокращений на нагрузку ■ изменения электрокардиограммы: ✓ увеличение QT- и/или JT-интервала ✓ дисперсия QT- и/или JT- интервала ✓ флуктуация сегмента ST ✓ инверсия положительного зубца Т ✓ псевдокоронарный подъем сегмента ST 6. Бессимптомная гипогликемия Г. Локальная нейропатия: 1. Мононейропатия 2. Плексопатия 3. Радиклопатия 4. Нейропатия черепных нервов: ■ I пара – обонятельный нерв ■ II пара – зрительный нерв ■ III, IV, VI пары – глазодвигательные нервы ■ V пара – тройничный нерв ■ VII и VIII пары – лицевой нерв ■ IV и X пары – языкоглоточный нерв



АЛК – это эндогенно образующееся вещество, имеющее большое значение для нормального энергетического обмена, поскольку действует как кофермент в мультиферментных комплексах митохондрий: дегидразе пировиноградной кислоты, ферменте, который катализирует преобразование пировиноградной кислоты в ацетил-кофермент А (активный ацетат) (возникает NADH через цепь процесса дыхания-аденозинтрифосфата); альфа-дегидразе кетоглутарата, ферменте цитратного цикла, который катализирует преобразование альфа-кетоглутарата в сукцинил-кофермент А (возникает NADH через цепь процесса дыхания-аденозинтрифосфата); дегидразе аминокислот, имеющих разветвленные цепи.

Во всех трех случаях АЛК связана через аминую группу остатка лизина с центральным компонентом ацилтрансферазы.

Фундаментальные биохимические исследования, открывшие физиологическую роль АЛК в метаболизме, послужили поводом для изучения ее активности уже как препарата для терапии осложнений СД, особенно диабетической нейропатии.

Клинико-экспериментальными доказательствами эффективности препаратов АЛК послужили результаты исследований, проведенных еще в прошлом веке (табл. 2) [9].

Теоретическим обоснованием применения АЛК при диабетической нейропатии стало связанное с гипергликемией и сопутствующими метаболическими нарушениями усиление продукции свободных радикалов в тканях. В условиях неэффективного функционирования эндогенной антиоксидантной протективной системы это приводит к развитию окислительного стресса. Супероксидный анион вызывает угнетение NO-зависимой вазодилатации через подавление активности NO-синтазы. Повышенный сосудистый тонус снижает эндоневральный кровоток и вызывает ишемию невралических структур, которая в свою очередь усиливает продукцию NO. Этим и объясняется повреждение тканей, обусловленное окислительным стрессом.

Как было сказано выше, АЛК является антиоксидантом естественного происхождения, содержащим липамидную группу ферментного комплекса пирува-

та и альфа-кетокислот. Большая часть вещества не ионизирована и жирорастворима в кислой среде, что обуславливает хорошую биодоступность при приеме внутрь даже при нарушенной моторике в результате развития диабетической автономной нейропатии. АЛК улучшает эндоневральный кровоток, предотвращая подавление NO-синтазы, что в свою очередь препятствует ишемическому повреждению нерва, увеличивает скорость проведения и нормализует уровень глутатиона.

Известно, что окислительный стресс активизирует транскрипционный фактор NF-kB, который усиливает продукцию эндотелина 1 и тканевого эндотелиального фактора, что является важным патогенетическим звеном диабетической нейропатии. Этот же механизм вносит вклад в развитие болезни Альцгеймера и атеросклероза.

АЛК предотвращает редуцированную свободными радикалами активизацию транскрипционного фактора NF-kB и повышает молекулярную адгезию эффективнее других известных антиоксидантов. Кроме того, АЛК восстанавли-

Таблица 2. Двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования эффективности АЛК [9]

Исследование	Количество больных	Доза препарата, мг	Продолжительность терапии	Эффективность	Безопасность
ALADIN	328	100/600/1200/плацебо	3 недели, внутривенно	TSS + NDS + HPAL +	Хорошая*
ALADIN II	65 (299 рандомизировано)	600/1200/плацебо	2 года, перорально	SNCV + SNAP + MNCV + DML - NDS -	Хорошая*
ALADIN III	509	600 (внутривенно)/1800 (перорально)/плацебо	3 недели, внутривенно, 6 месяцев, перорально	TSS - NIS + NIS-LL (+)	Хорошая*
DEKAN	73	800/плацебо	4 месяца, перорально	HRV +	Хорошая*
ORPIL	24	1800/плацебо	3 недели, перорально	TSS + HPAL (+) NDS +	Хорошая*

* Достоверных различий по отношению к плацебо нет.

Примечание. TSS (Total Symptoms Score) – общая шкала симптомов (диабетической нейропатии); HPAL (Hamburg Pain Adjective list) – гамбургский список болевых проявлений; DML (Distal Motor Latency) – время до развития дистального моторного ответа; SNAP (Sensory Nerve Action Potential) – потенциал действия сенсорного нерва; MNCV (Motor Nerve Conduction Velocity) – скорость проведения возбуждения по двигательному нерву; SNCV (Sensory Nerve Conduction Velocity) – скорость проведения возбуждения по чувствительному нерву; NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) – шкала нейропатических нарушений в нижних конечностях; NDS (Neuropathy Disability Score) – шкала нейропатических расстройств; HRV (Heart Rate Variability) – вариабельность частоты сердечных сокращений; «+» – достоверность различий по сравнению с плацебо, «(+)-» – пограничная достоверность различий по сравнению с плацебо; «-» – эффект отсутствует.



ливают уровень нейропептидов спинномозговой жидкости (нейропептид Y и субстанция P), повышающих эндоневральную утилизацию глюкозы и активность супероксид-дисмутазы и супероксид-каталазы. Доказана способность вещества нормализовать повышенные формации КПП и снижать гексозаминовый путь, играющих ключевую роль в формировании диабетической нейропатии [6].

Позже было показано, что АЛК уменьшает нейрональную чувствительность к болевым проявлениям через селективное ингибирование нейрональных кальциевых каналов Т-типа [6].

К настоящему моменту свойства АЛК изучены как в условиях *in vitro*, так и в исследованиях с участием животных и человека. Так, в базах Medline и Embase опубликовано более 250 и 110 научных работ соответственно, в которых изучались эффекты и механизмы действия АЛК. В 10 плацебоконтролируемых исследованиях изучалось применение

АЛК у пациентов с диабетической нейропатией. В связи с тем что наша работа адресована в первую очередь клиницистам, мы остановимся на наиболее интересных клинических исследованиях, проведенных за последние годы [10] (табл. 3).

Так, в исследовании A.S. Ametov и соавт. (2003) изучали влияние инфузионной терапии АЛК на показатели TSS и чувствительность. Получены данные свидетельствуют о достоверном улучшении симптомов диабетической нейропатии [11].

T. Tankova и соавт. (2004) оценивали эффективность интравенозного курса и поддерживающей пероральной терапии в отношении проявлений автономной нейропатии и лабораторные параметры окислительного стресса. Было отмечено положительное влияние терапии на симптомы заболевания и повышение плазменных антиоксидантных показателей [12].

J.R. Nahm и соавт. (2004) изучали динамику нейропатических симптомов по оценкам врачей и па-

циентов. Авторы отметили, что улучшение симптоматики было зарегистрировано в отсутствие достоверных изменений уровня глюкозы и HbA1c [13].

Работа D. Ziegler и соавт. (2006) продемонстрировала уменьшение болевых проявлений на фоне снижения выраженности симптомов и нейрональных нарушений [14].

A. Burekovic и соавт. (2008), проанализировав влияние внутривенного курса с последующей пероральной терапией на субъективные и объективные проявления диабетической нейропатии, получили убедительные данные об уменьшении симптомов заболевания [15].

Достоверное улучшение неврологических симптомов в группе АЛК по сравнению с группой плацебо зафиксировано также X.M. Gu и соавт. (2010) [16].

Проведенная A.S. Ametov и соавт. (2010) оценка эффективности внутривенного назначения АЛК по шкалам TSS NIS-LL достоверно показала эффективность трехнедельного курса терапии [17].

Таблица 3. Клинические исследования эффективности АЛК при диабетической нейропатии [10]

Исследователь	Количество участников	Заболевание	Терапия	Продолжительность наблюдения
A.S. Ametov и соавт. (2003)	120	СД 2 типа	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней Группа В: плацебо	~3 недели
T. Tankova и соавт. (2004)	46	СД 1 типа с различными формами автономной нейропатии	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно в течение 10 дней, затем в дозе 600 мг/сут перорально в течение 50 дней Группа В: контрольная	60 дней
J.R. Nahm и соавт. (2004)	38	СД 2 типа с симптоматической полинейропатией	АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней	8 недель
D. Ziegler и соавт. (2006)	181	СД 2 типа	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут Группа В: АЛК в дозе 1200 мг/сут Группа С: АЛК в дозе 1800 мг/сут Группа D: плацебо	5 недель
A. Burekovic и соавт. (2008)	100	СД 1 и 2 типа	АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно 3 недели, затем в дозе 300–600 мг/сут перорально в течение 3 недель	3 недели + 3 месяца
X.M. Gu и соавт. (2010)	236	СД 2 типа с полинейропатией	Группа А (n = 117): АЛК в дозе 600 мг/сут Группа В (n = 119): плацебо	12 недель
A.S. Ametov и соавт. (2010)	600	СД 2 типа	Группа А: АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно Группа В: плацебо	3 недели
D. Ziegler и соавт. (2011)	460	СД 2 типа с дистальной симметричной сенсомоторной нейропатией	Группа А (n = 233): АЛК в дозе 600 мг/сут Группа В (n = 227): плацебо	4 года

Берлитион®

тиоктовая кислота



ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул 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. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное

применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях - анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата (от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12).

2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.

3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004, Vol.21, P.114-121



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах
содержится в инструкциях по применению
от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов
здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Интерес представляет исследование D. Ziegler и соавт. (2011). В течение четырех лет авторы анализировали влияние пероральной терапии АЛК у пациентов с дистальной симметричной сенсомоторной формой диабетической нейропатии. Была достоверно показана эффективность длительного приема АЛК у больных с выраженными изменениями периферической нервной системы [18].

Таким образом, проведенные исследования доказали эффективность препаратов АЛК при диабетической нейропатии в разных терапевтических режимах. Однако с точки зрения доказательной медицины высшей оценкой обоснования использования того или иного лекарственного препарата служит независимый метаанализ проведенных клинических исследований. В отношении АЛК он был сделан G.S. Mijnhout и соавт. в 2012 г. [19]. Критериями отбора клинических исследований стали:

- ✓ рандомизированность и плацебо-контроль;
- ✓ исследуемая популяция – больные СД с болевой формой периферической диабетической нейропатии;
- ✓ использование шкалы симптомов нейропатии (TSS).

Данным требованиям при анализе более чем 350 работ отвечали,

по мнению автора, только четыре. Эти исследования приведены в табл. 4.

Анализ позволил сделать следующие выводы: внутривенное введение АЛК уже в краткосрочной перспективе приводит к значительному и клинически значимому уменьшению выраженности симптомов диабетической периферической нейропатии, является оправданным и весьма эффективным для пациентов, у которых не был достигнут желаемый результат при пероральном приеме препарата.

Положительный эффект применения АЛК при СД не ограничивается влиянием на нервную систему. Так, при использовании метода капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии показано положительное воздействие препарата на микроциркуляцию у больных с диабетической нейропатией [7, 8].

Со стороны углеводного обмена АЛК повышает инсулин-индуцированную утилизацию глюкозы, снижая периферическую резистентность к инсулину, ослабляет глюкозотоксичность и оказывает протекторное действие в отношении бета-клеток. Последние данные свидетельствуют о том, что АЛК ингибирует процессы глюконеогенеза в печени.

Под действием АЛК увеличивается захват глюкозы клетками мышечной ткани и адипоцитами из-за транслокации транспортеров глюкозы 1-го и 4-го типа. Следовательно, АЛК в большей или меньшей степени улучшает показатели углеводного обмена, однако на фоне применения АЛК может потребоваться коррекция гипогликемической терапии [7, 10].

Одним из важных механизмов, реализующих эффекты препарата, является улучшение функции автономной нервной системы. Диабетическая автономная нейропатия участвует в нескольких механизмах, формирующих лабильное течение диабета: нарушение ощущения больными симптомов гипогликемии, адекватной секреции контринсулярных гормонов в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. Нарушение секреции контринсулярных гормонов может быть обусловлено либо нарушением сигнальных путей, участвующих в прохождении сигнала, необходимого для инициации секреции гормонов, и, как следствие, снижением скорости секреции гормонов, либо повышением гликемического порога для ее начала. Не исключено, что лабильное течение диабета может быть следствием патологической адаптации организма к предыду-

Таблица 4. Метаанализ клинических исследований по данным G.S. Mijnhout и соавт. (2012)

Исследование	Характеристика участников	Количество	Длительность терапии	Доза АЛК
ALADIN D. Ziegler (1995)	СД 2 типа, возраст 18–70 лет	328 Из них 65 человек в группе А, 63 – в группе В, 66 – в группе С, 66 – в контрольной группе	3 недели	Группа А: 100 мг/сут Группа В: 600 мг/сут Группа С: 1200 мг/сут
ORPIL K.J. Ruhnau (1999)	СД 2 типа, возраст 18–70 лет	24 Из них 12 человек в основной группе, 12 – в группе контроля	3 недели	600 мг 3 раза в сутки
SYDNEY A.S. Ametov (2003)	СД 1 и 2 типа, возраст 18–74 года	120 Из них 60 человек в основной группе, 60 – в контрольной группе	3 недели	600 мг/сут в течение 14 дней
SYDNEY-2 D. Ziegler (2006)	СД 1 и 2 типа, возраст 18–74 года	181 Из них 45 человек в группе А, 47 – в группе В, 46 – в группе С, 43 – в контрольной группе	5 недель	Группа А: 600 мг/сут Группа В: 1200 мг/сут Группа С: 1800 мг/сут



щим гипогликемиям. Улучшая метаболизм глюкозы и функцию автономной нервной системы, АЛК восстанавливает не только секрецию контринсулярных гормонов, но и адекватную реакцию организма на адренергические и нейропептические симптомы, сопутствующие гипогликемии.

Признанием клинической эффективности препарата на национальном уровне стало включение АЛК в стандарты специализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии (приказы Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 № 1544н и от 28.12.2012 № 1577н).

Одним из наиболее часто используемых и хорошо зарекомендовавших себя препаратов АЛК является препарат Берлитион® (компания «Берлин-Хеми/А.Менарини», Германия). Его эффективность при разных формах диабетической нейропатии многократно подтверждена клиническими работами. Так, работа М.Х. Аль-Замил, Е.В. Брежневой (2008) показала улучшение со стороны всех видов чувствительности, а также моторного дефицита (по результатам электронейромиограммы) [20]. С.Ю. Калининко и соавт. (2012) доказали эффективность препарата Берлитион® при эректильной дисфункции, развившейся вслед-

ствие диабетического поражения автономной нервной системы [21]. В исследовании И.Г. Хмелевской и соавт. (2008 г.) терапия препаратом Берлитион® у детей, больных СД и диабетической нейропатией, способствовала купированию субъективных симптомов диабетической нейропатии и улучшению показателей неврологического статуса и скорости проведения возбуждения [22].

На основании нескольких сотен опубликованных более чем за 50 лет исследований можно предложить несколько механизмов, обеспечивающих эффективность препарата:

1) нейротропные эффекты:

- ✓ положительное влияние на аксональный транспорт;
- ✓ уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов;
- ✓ нормализация аномального поступления глюкозы к нерву;
- ✓ предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете;
- ✓ стимуляция роста аксонов;

2) влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов:

- ✓ участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот (пирувата и альфа-кетоглутарата) с активацией цикла Кребса;

- ✓ усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, повышение потребления кислорода;

- ✓ повышение основного обмена;
- ✓ нормализация глюконеогенеза и кетогенеза;

- ✓ торможение образования холестерина;

3) цитопротективное действие:

- ✓ повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С/Е, цистин/цистеин и глутатионовую);

- ✓ стабилизация митохондриальных мембран, увеличение эндоневрального кровотока;

4) влияние на реактивность организма:

- ✓ стимуляция ретикулоэндотелиальной системы;

- ✓ иммуностропное действие (снижение уровней интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли);

- ✓ противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием);

5) гепатопротективное действие:

- ✓ накопление гликогена в печени;

- ✓ торможение накопления липидов в печени (при некоторых патологических состояниях);

- ✓ повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени;

Способ введения	Анализируемый показатель	Результаты терапии по TSS, баллы	Результаты в контроле, баллы	Динамика и достоверность (по сравнению с контролем), баллы	Уровень достоверности
Внутривенно	TSS	Группа А: 7,6 → 4,3 Группа В: 7,8 → 2,8 Группа С: 7,6 → 3,1	6,8 → 4,2	Группа А: -0,7 (ns) Группа В: -2,4 (p < 0,001) Группа С: -1,9 (p = 0,003)	lb
Перорально	TSS	7,99 → 4,24	8,18 → 6,24	-1,81 (p = 0,021)	lb
Внутривенно	TSS	-5,72	-1,83	-3,89 (p < 0,001)	lb
Перорально	TSS	Группа А: 9,44 → 4,59 Группа В: 9,40 → 4,90 Группа С: 9,02 → 4,32	9,27 → 6,35	Группа А: -1,93 (p < 0,05) Группа В: -1,58 (p < 0,05) Группа С: -1,78 (p < 0,05)	lb

6) дезинтоксикационное действие (ФОС, медь, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.).

Таким образом, накопленный опыт применения АЛК (например, препарата Берлитион®) свидетельствует о широком спектре метабо-

лической активности в отношении ведущих патогенетических звеньев поражения не только нервной, но и других систем при СД. ☼

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th ed., 2014.
2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–11.
3. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
4. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The 'metabolic memory': is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 2. P. 410–415.
5. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа / под ред. И.И. Дедова. М., 2010.
6. Vallianou N., Evangelopoulos A., Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy // Rev. Diabet. Stud. 2009. Vol. 6. № 4. P. 230–236.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М., 2005.
8. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.
9. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
10. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid // Front. Pharmacol. 2011. Vol. 17. № 2. P. 69.
11. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
12. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study) // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42. № 2. P. 457–464.
13. Hahn J.R., Kim B.J., Kim K.W. Clinical experience with thioctic acid (thioctic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients // J. Diabetes Complications. 2004. Vol. 18. № 2. P. 79–85.
14. 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. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
15. Bureković A., Terzić M., Alajbegović S. et al. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2008. Vol. 8. № 4. P. 341–345.
16. Gu X.M., Zhang S.S., Wu J.C. et al. Efficacy and safety of high-dose α-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010. Vol. 90. № 35. P. 2473–2476.
17. Ametov A.S., Novosadova M.V., Barinov A.N. et al. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations // Ter. Arkh. 2010. Vol. 82. № 12. P. 61–64.
18. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. 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. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
19. Mijnhout G.S., Kollen B.J., 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.
20. Аль-Замиль М.Х., Брежнева Е.В. Применение препарата альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 2. С. 27–30.
21. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 1. С. 54–59.
22. Хмелевская И.Г., Ильина С.М., Кузнецова Т.О. Возможности терапии диабетической полинейропатии у детей // Практикующий врач. 2008. № 8. С. 62.

Thioctic Acid: Diabetic Neuropathy as an Application Point

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical Academy

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@sgma.info

Treatment and prevention of diabetes complications is a top priority area in the management of diabetes mellitus. Effective correction of complication is associated with decreased disability and mortality and improved quality of life and life-expectancy. Neuropathy is one of common diabetes complications with variable topical distribution and multifactorial pathogenesis. Thus, wide-spectrum metabolic agents, especially thioctic acid, are regarded as the most promising therapies for the treatment of diabetic neuropathy. Efficacy and safety of metabolic drugs has been demonstrated in clinical studies.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid, mechanisms of action