

Применение альфа-липоевой кислоты при эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом

Г.Г. Кривобородов

Адрес для переписки: Григорий Георгиевич Кривобородов, dr.krivoborodov@hotmail.ru

Для сахарного диабета 2 типа характерно поражение как центральной, так и периферической нервной системы, которое может проявляться в том числе и нарушением эрекции. Помимо назначения препаратов первой линии – ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа – в таких случаях также можно рекомендовать использовать препараты, действие которых направлено на восстановление проводимости по периферическим нервным волокнам. Одним из наиболее эффективных патогенетических средств для лечения периферической полиневропатии является альфа-липоевая кислота. В статье анализируются результаты клинических исследований, в которых высоко оценена эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты при эректильной дисфункции, развившейся на фоне сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, невропатия, эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, альфа-липоевая кислота

Эректильную дисфункцию (ЭД) определяют как неспособность мужчины достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности [1]. Согласно результатам некоторых эпидемиологических исследований, во всех странах мира наблюдается рост числа мужчин, страдающих ЭД. Так, по данным Массачусетского исследования, проведенного в США, частота ЭД среди мужчин в возрасте от 40 до 70 лет составляет 52% [2].

Известно, что ЭД может сопутствовать многим заболеваниям, одним из которых является сахарный диабет (СД) 2 типа. ЭД является типичным осложнением СД

наряду с изменениями в микроциркуляторном русле, полиневропатией, ретинопатией и др. По данным L.S. Hakim и I. Goldstein, у больных СД вероятность развития ЭД в 3 раза выше, чем в основной популяции [3]. Доказано, что ЭД значительно снижает качество жизни больных СД, является причиной эмоциональных нарушений, депрессии [4, 5].

Следует отметить неуклонный рост числа больных СД во всем мире. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. 439 млн взрослых земного шара будут страдать СД 2 типа [6]. Ключевыми звеньями патогенеза СД 2 типа являются инсулинорезистентность периферических тканей и компенсаторная гипер-

инсулинемия, которые взаимноотягощают друг друга. Эти факторы приводят к развитию гипергликемии, которая, согласно современным представлениям, через аутоокисление глюкозы вызывает активизацию процессов свободнорадикального окисления. Повреждение фосфолипидного слоя плазматических мембран тканей-мишеней и бета-клеток в результате перекисного окисления липидов способствует прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреции инсулина вследствие активации апоптоза бета-клеток. При этом окислительный стресс играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности еще до развития СД. В настоящее время окислительный стресс считается одним из основных факторов патогенеза СД 1 и 2 типа, развития поздних диабетических осложнений и рассматривается в качестве универсального механизма, который объединяет основные биохимические пути токсического влияния гипергликемии на организм [7].

Гиперлипидемия, ишемия и гипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса. Кроме того, для СД 2 типа характерно поражение как центральной, так и периферической нервной системы. Возможности коррекции неврологических нарушений при СД

приобретают все большее значение, учитывая колоссальное число людей, страдающих этим недугом. Нарушения половой функции могут служить первым признаком периферической невропатии, обусловленной СД 2 типа. Помимо невропатии, причиной ЭД могут быть сосудистые нарушения (микро- и макроангиопатии), нередко наблюдаемые эндокринопатии, а также побочные эффекты медикаментозных средств, используемых в сопутствующей терапии. Согласно актуальным международным рекомендациям, выделяют три направления терапии больных ЭД. Первая линия терапии подразумевает назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) и применение вакуум-эректоров. Второе направление предполагает интракавернозное или интритуретральное введение альпростадилла. Третьим вариантом лечения больных ЭД является имплантация фаллопротезов. С определенными поправками эти рекомендации применимы и для больных СД. В этой связи необходимо помнить, что интракавернозные инъекции сосудорасширяющих препаратов могут сопровождаться подкожными кровоизлияниями и гематомами, а оперативные вмешательства в виде имплантации фаллопротезов ввиду повышенного риска инфекционных осложнений у больных СД следует использовать с крайней осторожностью и по особым показаниям. Именно поэтому с момента своего появления в 1998 г. и до настоящего времени ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами выбора в терапии больных ЭД, сопутствующей СД. Высокая эффективность и безопасность этих препаратов продемонстрирована в значительном количестве научных публикаций и широкомасштабных плацебо-контролируемых исследований. До настоящего времени остается открытым вопрос о выборе наиболее эффективного ингибитора ФДЭ-5 в лечении ЭД, и в том числе у больных СД [8]. Этому вопросу посвящен ряд исследований. Так, эффективность варденафила в ле-

чении ЭД у больных СД была оценена в многоцентровом, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (n = 452). При оценке результатов лечения через 12 недель дозозависимое улучшение эрекции было отмечено у 52 и 72% мужчин, получавших 10 и 20 мг варденафила соответственно, тогда как в группе плацебо улучшение эрекции наблюдалось только у 13% больных [9]. А. Tsertsvadze и соавт. в объединенном метаанализе показали, что варденафил по сравнению с тадалафилом и силденафилом имеет определенные преимущества в лечении ЭД, развившейся на фоне СД. Эффективность лечения варденафилом составила 64%, а при использовании тадалафила и силденафила – 58 и 57% соответственно [10]. В клинике урологии РНИМУ в 2009 г. Е. Мазо и соавт. оценивали эффективность и безопасность ингибиторов ФДЭ-5 у мужчин с ЭД на фоне метаболического синдрома. Результаты исследования показали явные преимущества применения варденафила по сравнению с силденафилом и тадалафилом. По мнению 50% мужчин, варденафил являлся наиболее эффективным и быстродействующим препаратом для лечения нарушения эрекции, тогда как прием тадалафила и силденафила устраивал 32,5 и 17,5% мужчин соответственно [11]. В другом исследовании оценивалась эффективность варденафила и силденафила у больных СД с сопутствующими ЭД, артериальной гипертонией и/или дислипидемией (n = 931). В течение 4 недель больные получали 20 мг варденафила или 50 мг силденафила 2 р/сут. 38,9% мужчин отдали предпочтение варденафилу, 34,5% выбрали силденафил, а 26,6% не имели предпочтений в отношении какого-либо из этих двух препаратов [12]. Хорошо известно, что терапевтическая тактика при лечении больных ЭД должна быть определена с учетом коморбидных состояний, в частности СД. Кроме того, перед началом лечения больных ЭД, сопутствующей СД, необходимо

максимально эффективно скорректировать показатели сахара крови. Однако зачастую необходимый уровень гликемии достигнуть и удерживать не удастся. В таких случаях важно использовать медикаментозные средства, способные предотвратить сосудистые и неврологические осложнения СД. Таким образом, пациентам с ЭД, развившейся на фоне СД, помимо ингибиторов ФДЭ-5 уместно назначать патогенетическую терапию, то есть рекомендовать лекарственные препараты, действие которых направлено на уменьшение выраженности невропатии как основной причины развития ЭД. Одним из наиболее эффективных патогенетических средств для лечения периферической полиневропатии является альфа-липовая (тиоктовая) кислота. Альфа-липовая кислота является дисульфидным производным октановой кислоты. Она относится к витаминopodobным веществам и непосредственно участвует во многих биохимических реакциях в организме (в частности, в реакциях белкового и жирового обмена), входит в состав многих ферментных систем и является необходимым веществом для выработки энергии при преобразовании углеводов. Альфа-липовая кислота – естественный кофермент митохондрий мультиферментного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат. Альфа-липовая кислота является мощным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования. Иными словами, альфа-липовая кислота рассматривается в качестве агента, действие которого направлено на уменьшение проявлений окислительного стресса при поражении нервной системы [13]. Структурная формула и свойства альфа-липовой кислоты были открыты еще в 1951 г. Однако применение альфа-липовой кислоты у человека начато только спустя 20 лет, после получения положительных результатов ряда кли-

нических исследований. Ранние исследования по использованию альфа-липовой кислоты проводились на фоне не до конца сформированного представления о механизмах ее действия и касались главным образом липидного и углеводного обмена. Альфа-липовая кислота является одновременно жиро- и водорастворимой, поэтому она может проникать в любые ткани организма, оказывая антиоксидантное действие не только вне, но и внутри клетки.

Высокая терапевтическая эффективность альфа-липовой кислоты в лечении периферической полиневропатии при СД подтверждена в таких широкомасштабных многоцентровых исследованиях, как ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, 1995) и DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie, 1997) [14, 15]. В частности, в исследовании ALADIN было установлено, что альфа-липовая кислота обладает дозозависимым эффектом в отношении улучшения невропатической симптоматики при диабетической полиневропатии. Было также продемонстрировано, что альфа-липовая кислота уменьшает окислительный стресс, способствует восстановлению баланса про- и антиоксидантной систем, уменьшает проявления окислительного стресса и улучшает состояние периферических нервов. При этом уменьшение выраженности окислительного стресса усиливает выделение факторов роста нервов и увеличивает эндоневральный кровоток, что в конечном счете приводит к значительному увеличению скорости проведения по нервам. Электромиография показала увеличение скорости проведения возбуждения по чувствительному нерву (*nervus suralis*) у пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа, принимавших альфа-липовую кислоту (по сравнению с плацебо).

Установлено, что альфа-липовая кислота способствует выведению тяжелых металлов и токсичных соединений, укрепляет нервную и иммунную систему. В экспериментальных и клинических ис-

следованиях было показано, что при употреблении внутрь альфа-липовой кислоты через три недели она накапливается в нервной ткани, предотвращая потерю антиоксидантов клетками этой ткани и снижая степень оксидантного поражения [16, 17]. Таким образом, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности применения альфа-липовой кислоты при поражении нервной системы. Эти исследования послужили основанием для широкого применения альфа-липовой кислоты в лечении СД, в том числе с целью уменьшения дозировок инсулина.

В то же время необходимо отметить, что широкомасштабных клинических исследований влияния альфа-липовой кислоты на эректильную функцию у больных СД не проводилось. В литературе существуют только единичные сообщения о результатах применения альфа-липовой кислоты у мужчин с ЭД при СД; в этих исследованиях высоко оценена ее эффективность.

Так, А.З. Акбаров и соавт. (2001, 2007) назначали препарат Берлитион® (альфа-липовая кислота) 16 мужчинам в возрасте от 40 до 60 лет с СД и ЭД различной степени выраженности. Введение препарата Берлитион® в течение 6 недель в дозе 600 мг/сут (сначала 3 недели внутривенно капельно, затем 3 недели перорально) улучшило показатели Международного индекса эректильной функции у 10 (62,5%) больных из 16. При этом после 6-недельного курса лечения альфа-липовой кислотой отмечено улучшение эректильной функции на 31,3%, влияния альфа-липовой кислоты на сексуальное желание не отмечено. При дальнейшем анализе полученных данных авторы пришли к выводу, что альфа-липовая кислота была неэффективна у больных с исходным отсутствием эрекции. Учитывая, что альфа-липовая кислота улучшает функциональное состояние нервных волокон при диабетических невропатиях, авторы посчитали, что эффективность препарата

Берлитион® при ЭД у мужчин с СД была обусловлена в основном влиянием на функциональное состояние нервных волокон, иннервирующих мышечную и сосудистую систему полового органа [18, 19].

С.Ю. Калинин и соавт. (2012) также широко используют в своей клинической практике препараты альфа-липовой кислоты для лечения ЭД у больных СД 1 и 2 типа. Они обоснованно считают, что у всех пациентов с нейрогенной ЭД применение альфа-липовой кислоты должно носить курсовой режим, отменять препарат возможно только в случае полного восстановления сексуальной функции и устранения причин окислительного стресса (ликвидации ожирения, метаболического синдрома, токсических факторов) [20].

Еще одно исследование было проведено на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ и основано на опыте применения альфа-липовой кислоты у 60 мужчин с ЭД вследствие СД. Препарат назначался сначала внутривенно в дозе 600 мг в 150 мл 0,9% раствора хлорида натрия один раз в сутки в течение 10 дней, а затем перорально в дозе 600 мг (1 таблетка) утром за полчаса до завтрака в течение 12 месяцев. Через 12 месяцев лечения отмечено уменьшение числа больных со средней и тяжелой степенью ЭД, а именно в 1,2 и 1,3 раза соответственно. Авторы пришли к заключению о том, что длительная терапия альфа-липовой кислотой приводит к значимому регрессу ЭД.

Таким образом, согласно литературным данным, ЭД может быть наиболее ранним проявлением синдрома периферической вегетативной недостаточности на фоне диабетической невропатии. Наличие ЭД у больных СД является показанием к назначению метаболической терапии, направленной на восстановление проводимости по периферическим нервным волокнам. Альфа-липовая кислота в полной мере справляется с этой задачей и может быть использована в лечении такой категории больных. ☺

Литература

1. *Wespes E., Earddely I., Giuliano F. et al.* Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. EAU, 2013 // www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf54
2. *Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al.* Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // *J. Urol.* 2000. Vol. 163. № 2. P. 460–463.
3. *Hakim L.S., Goldstein I.* Diabetic sexual dysfunction // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.* 1996. Vol. 25. № 2. P. 379–400.
4. *Guay A.T.* Sexual dysfunction in the diabetic patient // *Int. J. Impot. Res.* 2001. Vol. 13. Suppl. 5. P. S47–50.
5. *Morano S.* Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* 2003. Vol. 26. № 3. Suppl. P. 65–69.
6. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. // www.idf.org/diabetesatlas
7. *Халимов Ю.Ш., Салухов В.В.* Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 2. С. 22–29.
8. *Рафальский В.В., Багликов А.Н.* Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями // Проблемы эндокринологии. 2010. № 6. С. 63–72.
9. *Goldstein I., Young J.M., Fisher I. et al.* Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 777–783.
10. *Tsertsvadze A., Fink H.A., Yazdi F. et al.* Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Int. Med.* 2009. Vol. 151. № 9. P. 650–661.
11. *Mazo E.B., Gamidov S.I., Iremashvili V.V. et al.* Efficacy of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of patients with organic erectile dysfunction: a comparative study // *Urologia.* 2009. Vol. 1. P. 40, 43–46.
12. *Rubio-Aurioles E., Porst H., Eardley I. et al.* Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, double-blind, pooled crossover study // *J. Sex. Med.* 2006. Vol. 3. № 6. P. 1037–1049.
13. Берлитион 600: инструкция по медицинскому применению препарата // www.vidal.ru/poisk_preparatov/berlithion-600.htm
14. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
15. *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) *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
16. *Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др.* Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии // Международный медицинский журнал. 2001. № 2. С. 133–142.
17. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.* 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.
18. *Акбаров А.З., Рахимова Г.Н., Джураева А.Ш.* Коррекция эректильной дисфункции Берлитионом у мужчин, больных сахарным диабетом // Вестник врача общей практики. 2001. № 2. С. 16–17.
19. *Акбаров А.З., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. и др.* Эректильная дисфункция у мужчин здоровых и больных сахарным диабетом // Проблемы биологии медицины. 2007. № 1. С. 93–96.
20. *Калинченко 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.

Effect of alpha-lipoic acid on erectile dysfunction in diabetic patients

G.G. Krivoborodov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Urology Department

Contact person: Grigory Georgiyevich Krivoborodov, dr.krivoborodov@hotmail.ru

Erectile dysfunction due to peripheral nervous system involvement is a characteristic manifestation of type 2 diabetes mellitus. In such patients, first-line therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors may be supplemented by agents improving peripheral nerve conduction. Alpha-lipoic acid is one of the most effective pathogenetic therapies for treatment of peripheral polyneuropathy. The article analyzes the results of clinical studies which have demonstrated good efficacy of alpha-lipoic acid products in the treatment of erectile dysfunction due to diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, neuropathy, erectile dysfunction, phosphodiesterase-5 inhibitors, alpha-lipoic acid