



Современные подходы к антиоксидантной терапии диабетической невропатии в амбулаторной практике

Э.Ю. Соловьева, Э.Д. Джутова, Е.А. Тютюмова

Адрес для переписки: Элла Юрьевна Соловьева, ellasolovieva@yandex.ru

В статье проведен обзор экспериментальных и клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность альфа-липоевой кислоты, ее влияние на неврологические осложнения сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота

Диабетическая невропатия – самое распространенное неврологическое осложнение сахарного диабета. Актуальность диагностики и лечения диабетической невропатии обусловлена тем, что невропатия ухудшает качество жизни, может стать причиной инвалидизации и смерти больных.

Под диабетической невропатией понимают патогенетически связанное с сахарным диабетом сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от того, какие структуры вовлечены в патологический процесс: спинномозговые

нервы (дистальная или периферическая), вегетативная нервная система (висцеральная или автономная) [1].

Диабетическая невропатия подразделяется на симметричную (дистальная сенсорная и/или моторная формы, диабетическая невропатия длинных нервных волокон, хроническая демиелинизирующая полирадикулопатия) и асимметричную (моновневропатия, множественные моновневропатии, радикулопатия, плексопатия или радикулоплексопатия, хроническая демиелинизирующая полирадикулоневропатия). Чаще всего наблюдается дистальная

симметричная, преимущественно сенсорная полиневропатия, клинические проявления которой отмечаются у 30–50% больных сахарным диабетом первого и второго типа [2].

Распространенность диабетической полиневропатии варьируется в зависимости от используемых диагностических критериев. Частота невропатии, диагностируемой на основании клинических симптомов, составляет около 25%, а при проведении электромиографического исследования – 100% [3]. В целом истинная распространенность диабетической полиневропатии в популяции больных сахарным диабетом составляет около 30–34%, при впервые выявленном сахарном диабете – 7,5–10%. Кроме того, распространенность диабетической полиневропатии увеличивается со временем: при длительности сахарного диабета более 25 лет она диагностируется более чем в 50% случаев [4].



Для диабетической сенсорной полиневропатии характерно медленно прогрессирующее течение с типичной клинической картиной нарушения всех видов чувствительности по полиневропатическому типу в дистальных отделах конечностей (по типу «носков» и «перчаток»). Часто отмечаются субъективные ощущения в виде жжения, онемения, парестезий в конечностях, судороги икроножных мышц. В развернутой клинической стадии наблюдаются двигательные нарушения в виде слабости (преимущественно в дистальных отделах ног), сопровождающейся умеренной гипотрофией мышц голени и стоп [5]. Диабетическая сенсорная полиневропатия – вторая по частоте встречаемости причина невропатической боли, клинические варианты которой связаны с поражением различных типов волокон периферических нервов, как тонких слабо миелинизированных, так и толстых быстропроводящих. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются более тонкие нервные волокна, что ведет к снижению или потере температурной, болевой чувствительности. При этом пациенты предъявляют жалобы на парестезии, чувство зябкости, жжения, острые, колющие боли в области стоп. Следствием дегенеративных изменений толстых сенсорных нервных волокон становится нарушение вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Кроме того, ослабевают глубокие сухожильные рефлексы и замедляется скорость распространения возбуждения по нервному волокну. При сенсорной полиневропатии больные жалуются на онемение, чувство покалывания, иногда ощущение инородного тела в области стоп. При поражении моторных нервов нарушается тонус сгибателей и разгибателей пальцев, развивается атрофия межкостных мышц, мелких мышц стопы, что ведет к деформации пальцев стопы. В настоящее время патогенетические механизмы сахарного диа-



Примечание. КППГ – конечные продукты гликирования.

Рис. 1. Основные механизмы развития осложнений сахарного диабета

бета достаточно хорошо изучены (рис. 1) [6]. Известно, что диабетическая невропатия представляет собой многостадийный процесс, включающий целый каскад механизмов [7, 8]:

- 1) активизацию в условиях гипергликемии полиолового пути утилизации глюкозы с помощью фермента альдозоредуктазы;
- 2) неэнзиматическое гликирование белков с образованием конечных продуктов избыточного гликирования;
- 3) нарушение обмена жирных кислот – гамма-линоленовой и арахидоновой кислот и, как следствие, изменение метаболизма вазоактивных субстанций, ведущее к снижению эндоневрального кровотока;
- 4) нейротрофические нарушения;
- 5) окислительный стресс.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования осложнений сахарного диабета, представляется крайне важным для практического врача, поскольку нацеливает его использовать не только этиотропную, но и патогенетическую терапию. Необходимость патогенетичес-

кого лечения обусловлена также тем, что контроля гликемии недостаточно для предупреждения и купирования симптомов диабетической полиневропатии. Так, метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не подтвердил значительную пользу интенсивного контроля гликемии в отношении снижения проявлений невропатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа [9]. Это согласуется с результатами Кохрановского обзора, в котором не было подтверждено, что интенсивный контроль гликемии способствует значительному улучшению состояния у пациентов с невропатией, развившейся на фоне сахарного диабета второго типа. Однако дизайн большинства исследований, проведенных с участием больных сахарным диабетом второго типа, не был специально разработан для оценки влияния интенсивного контроля гликемии на выраженность проявлений диабетической полиневропатии и включал только элементарную оценку невропатии [10]. Из этого следует, что поддержание стабильной нормог-



ликемии, которая препятствует активации процессов окислительного стресса, остается актуальным методом профилактики диабетической невропатии при сахарном диабете.

В последнее время накоплено много данных о важной роли окислительного стресса в развитии диабетических осложнений [11, 12]. Повышенное количество глюкозы в крови способствует развитию гипергликемии. Расщепление метаболитов в цикле трикарбонных кислот превышает способность электронтранспортной цепи усваивать получаемые электроны, что ведет к накоплению активных форм кислорода [13]. Однако образование свободных радикалов может происходить также в результате автоокисления глюкозы, при реакции окисления эндиола с образованием продуктов Амадори и H_2O_2 . Кроме того, митохондриальное окисление восстановленного никотинамидадениндинуклеотида с образованием O_2^- при синтезе простагландинов сопровождается накоплением O_2^- (образующийся O_2^- способен запускать активацию внутриклеточных сигнальных путей, проникая в клеточную мембрану через анионные каналы) [14]. В присутствии железа O_2^- и H_2O_2 могут образовывать высокорекреакционный гидроксильный радикал $OH\cdot$, который запускает реакции перекисного окисления липидов, сопровождающиеся появлением промежуточных продуктов – пероксильных и алкоксильных радикалов [15]. В неполярном окружении при физиологических условиях присутствует в основном протонированная форма супероксида – гидропероксидный радикал ($HO_2\cdot$) [15]. В связи с тем что супероксидный радикал в отличие от HO_2 не способен проникать через биологические мембраны, его вклад в перекисное окисление липидов незначителен. При этом следует отметить, что супероксид-анион-радикал способен превращаться в H_2O_2 под действием двух видов (Cu-Zn- и Mn-)

внутриклеточных супероксиддисмутаз и в последующем подвергаться трансформации в H_2O при помощи ферментов каталазы или глутатионпероксидазы [15]. Образующийся O_2^- , обусловленный состоянием гипергликемии, ингибирует активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы путем модифицирования фермента полимерами АДФ-рибозы [16]. В то же время замедляется общий метаболизм глюкозы и повышается метаболизм глюкозы по полиольному пути [17–19]. При этом задействуется фермент альдозоредуктаза, который преобразует глюкозу в сорбитол с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в качестве кофермента. Преобладание полиольного пути усиливает окислительный стресс из-за увеличенного потребления НАДФ альдозоредуктазой. НАДФ необходим для генерации эндогенного антиоксиданта глутатиона, снижение концентрации НАДФ истощает глутатион, что ведет к нарастанию окислительного стресса [20].

Другим механизмом, посредством которого может усиливаться окислительный стресс, является транспорт электронов в митохондриях. Повышение внутриклеточного уровня глюкозы увеличивает перенос электронов в процессе функционирования дыхательной цепи в митохондриях, что приводит к усилению генерации свободных радикалов [8, 21]. P.A. Low и K.K. Nickander, построившие модель развития диабетической невропатии, отмечали возрастание активности содержащих кислород радикалов в седалищном нерве [22]. Расстройства метаболизма при сахарном диабете приводят к повреждению и гибели непосредственно клеточных структур, а сосудистые механизмы вызывают ишемическо-гипоксические тканевые расстройства. Оба эти процесса в большой степени взаимно потенцируют патофизиологические действия каждого, замыкая порочный круг поражения организма при сахар-

ном диабете, ускоряя процессы поражения сосудистой стенки и тканей с высоким метаболизмом, определяя неизбежные и ранние неврологические осложнения. В этой связи лечение прежде всего направлено на то, чтобы разорвать порочный круг взаимодействия метаболических и сосудистых механизмов прогрессирования сахарного диабета. К числу патогенетически оправданных методов фармакотерапии расстройств тканевого метаболизма при сахарном диабете относится коррекция энергодефицита. Такая терапия может и должна проводиться длительными курсами антиоксидантов и антигипоксантов.

Антиоксиданты (в составе комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений) оказывают протективное действие, ограничивая интенсивность перекисного окисления липидов [23]. Среди потенциально эффективных антиоксидантных средств, наряду с глутатионом, убихиноном, супероксиддисмутазой, витамином E, важнейшим фактором антиоксидантной защиты является альфа-липовая (тиоктовая) кислота. Благодаря своей дитиоловой природе альфа-липовая (тиоктовая) кислота не только самостоятельно выполняет роль скэвенджера («тушителя») супероксидных радикалов, но и, взаимодействуя с перечисленными системами, потенцирует их антиоксидантные свойства, препятствуя активации окислительного стресса, продукты которого имеют, по современным представлениям, большое значение в патогенезе диабетической микроангиопатии. Кроме того, альфа-липовая (тиоктовая) кислота увеличивает чувствительность тканей к инсулину, что в ряде случаев сопровождается снижением концентрации глюкозы в крови вплоть до гипогликемии [3, 11, 24].

К настоящему моменту свойства альфа-липовой (тиоктовой) кислоты изучены как в эксперименте, так и в клинике. В Medline опубликовано свыше 250 научных работ,

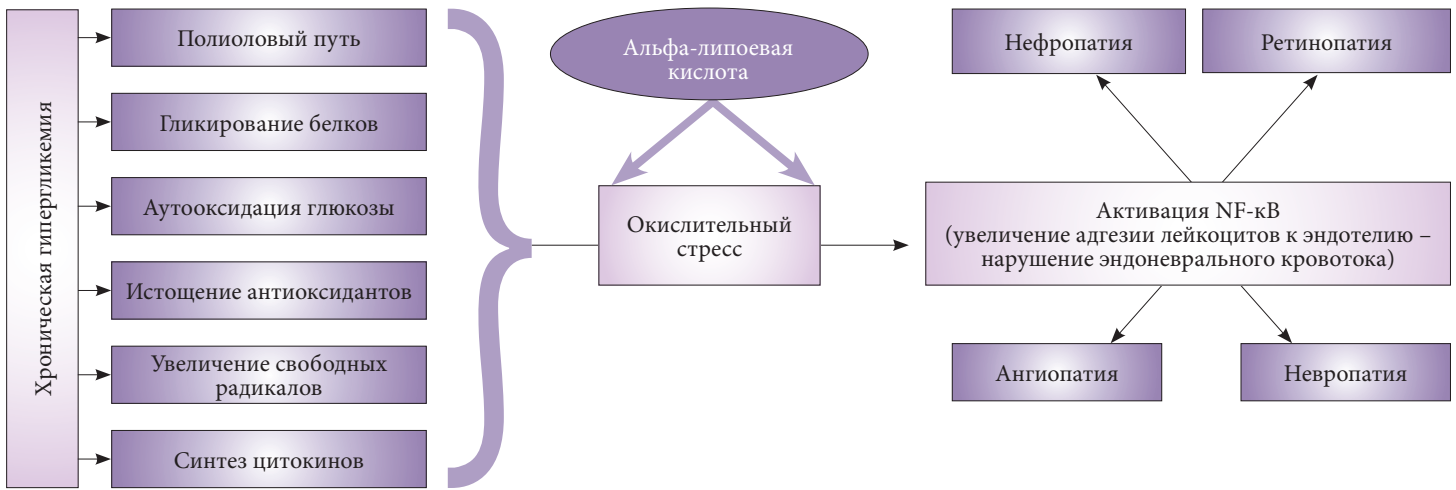


Рис. 2. Патогенетическая терапия дистальной невропатии препаратами альфа-липоевой кислоты

посвященных механизму действия альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (рис. 2) [6].

Исследуя экспериментальную диабетическую невропатию, М. Nagamatsu отметил способность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты выступать в роли мощного липофильного перехватчика свободных радикалов [25]. Было установлено, что в условиях *in vitro* добавление альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты приводит к дозозависимому снижению скорости нервной проводимости, улучшению кровоснабжения нерва, снижению количества продуктов перекисного окисления липидов [25, 26]. Как было показано на экспериментальной модели диабетической невропатии, одной из причин снижения кровообращения в нервных окончаниях является угнетающее действие супероксид-анион-радикала на NO-синтазу [27], которое можно предотвратить путем снижения уровня окислительного стресса.

Экспериментальные исследования с применением альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты продемонстрировали ее нейропротективное и нейротрофическое действие. Так, использование низких доз альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты влияло на проводимость нервов и дефицит кровообращения в нервных окончаниях [12],

содержание фактора роста нервов, субстанции P и нейропептида Y седалищного нерва [28, 29]. Обнаружено, что нейропротективное действие альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты обусловлено не только ее антиоксидантными свойствами, но и способностью повышать уровень миоинозитола и креатинфосфата в нервных тканях [28].

Другое свойство альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, обнаруженное в экспериментальных условиях, заключалось в подавлении активации транскрипционного фактора NF-κB в культивируемых эндотелиальных клетках [30]. По некоторым данным, активные формы кислорода, образующиеся в дыхательной цепи митохондрий, выступают в качестве вторичных мессенджеров для активации NF-κB, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 [21]. Взаимодействие конечных продуктов гликирования с поверхностными эндотелиальными рецепторами создает условия для развития внутриклеточного окислительного стресса, происходит активация NF-κB, который транслоцируется в ядро и индуцирует экспрессию эндотелиальных генов продуктов, таких как эндотелин 1, и тканевого фактора, которые повышаются при сахарном диабете [30]. При добавлении альфа-липоевой (тиоктовой) кис-

лоты в клеточную культуру происходит подавление активации NF-κB. На фоне приема 600 мг альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в течение трех дней наблюдалось уменьшение активации фактора NF-κB мононуклеарных клеток периферической крови, что сопровождалось снижением продуктов окислительного стресса в плазме крови больных сахарным диабетом с нефропатией [31]. В других исследованиях применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных сахарным диабетом второго типа в течение нескольких дней или недель способствовало улучшению чувствительности к инсулину [32, 33], снижению уровня глюкозы [34] и продуктов окислительного стресса [35].

В многочисленных исследованиях терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой положительно влияла на симптомы заболевания и рост плазменных антиоксидантных показателей, способствовала купированию болевых симптомов на фоне снижения выраженности нейрональных нарушений [24, 36–42].

Лечебный эффект альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты обусловлен ее мощным антиоксидантным действием. Высокая эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных сле-



пых плацебоконтролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II. Эти исследования показали, что применение препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты способствует уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений диабетической полиневропатии, болевого синдрома, улучшает чувствительность. Кроме того, были отмечены хорошая переносимость и безопасность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [41, 43–47].

Трехнедельное исследование ALADIN продемонстрировало эффективность кратковременной терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой у больных с диабетической невропатией и позволило определить дозу альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты с оптимальным терапевтическим эффектом. Под наблюдением находились 260 пациентов, которым в течение трех недель вводилась альфа-липоевая (тиоктовая) кислота внутривенно в дозе 100, 600, 1200 мг/сут. Наиболее эффективным и безопасным оказалось инфузионное введение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в дозе 600 мг, при котором отмечалось улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). При увеличении дозы до 1200 мг чаще регистрировались нежелательные явления [35].

В двухлетнем исследовании ALADIN II оценивалось влияние альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты на течение диабетической периферической невропатии. Препарат назначался сначала внутривенно в течение первых пяти дней, а затем перорально по 600 и 1200 мг. В исследование было включено 65 пациентов, 18 из которых принимали альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту в дозе 1200 мг, 27 – в дозе 600 мг, 20 человек получали плацебо. Эффективность оценивали по следующим показателям: шкале невропатического дисфункционального счета (Neuropathy

Dysability Score – NDS), скорости проводимости икроножных нервов (Sensory Nerve Conduction Velocity – SNCV), потенциалам действия чувствительных нервов (Sensory Nerve Action Potential – SNAP), скорости проводимости большеберцовых двигательных нервов (Motor Nerve Conduction Velocity – MNVC), дистальной латентности двигательных нервов (Motor Nerve Distal Latency – MNDL). Через 24 месяца терапии наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение SNCV и SNAP в обеих группах лечения по сравнению с плацебо. На фоне терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой в дозе 1200 мг также значимо повышался показатель MNVC. При этом разница по NDS между тремя группами по сравнению с исходным состоянием, равно как и по частоте нежелательных явлений, отсутствовала. Таким образом, были доказаны безопасность длительной терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой и ее положительное влияние на течение диабетической периферической полиневропатии [44].

В полугодовом рандомизированном исследовании ALADIN III изучалась эффективность трехнедельного курса внутривенного введения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты 600 или 1200 мг/сут с дальнейшим приемом таблетированной формы в суточной дозе 1800 мг в течение шести месяцев [46, 48]. Трехнедельный курс парентерального введения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты способствовал существенному снижению неврологического дефицита по сравнению с плацебо при оценке по шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score). Однако различие между группой больных, получавших альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту, и группой плацебо не достигло статистической значимости. Это объясняется кратковременностью перорального приема препарата (по сравнению с исследованием ALADIN II), а также отсутствием количествен-

ной оценки результатов объективных показателей.

В трехнедельном исследовании ORPIL эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты 600 мг/сут парентерально и 1800 мг/сут перорально была сопоставима не только по субъективным показателям, но и по объективным параметрам. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась форма препарата быстрого высвобождения, характеризующегося такой же биодоступностью при пероральном приеме, что и при парентеральном введении [49].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SYDNEY, проведенное в 2001 г. в США и России с участием 60 пациентов с сахарным диабетом первого и второго типов, показало, что альфа-липоевая (тиоктовая) кислота положительно влияет на клинические проявления диабетической периферической полиневропатии, способствует усилению мышечных рефлексов и скорости проведения нервного импульса [43].

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY II оценивалось влияние различных доз препарата альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления диабетической полиневропатии по общей шкале оценки симптомов (Total Symptom Score) [41]. Статистически достоверные положительные результаты регистрировались во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при использовании более высоких доз – в более короткие сроки. Анализ безопасности показал зависимое от дозы усиление тошноты и головокружения. При этом ни один пациент, принимавший альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту в дозе 600 мг, не выбыл из исследования, тогда как 11 и 13% пациентов, получав-



ших препарат в дозе 1200 и 1800 мг соответственно, отказались от терапии из-за побочных эффектов. В плацебоконтролируемом исследовании DEKAN (n = 73) было показано, что терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой с использованием хорошо переносимой дозы 800 мг/сут перорально в течение четырех месяцев улучшала течение вегетативной кардионевропатии у больных сахарным диабетом второго типа [50]. В плацебоконтролируемом исследовании NATHAN I оценивались эффективность и безопасность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных диабетом с дистальной симметричной полиневропатией (от слабой до умеренной степени). 460 пациентов получали 600 мг препарата или плацебо перорально в течение четырех лет. По результатам исследования был сделан вывод о том, что четырехлетняя терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой при диабетической полиневропатии слабой или умеренной степени хорошо переносится и уменьшает некоторые проявления неврологического дефицита и симптомы, но не нервную проводимость [51]. В ходе многоцентрового рандомизированного исследования NATHAN II с участием 32 центров в США, Канаде и Европе было обследовано 477 пациентов, из них 241 получал альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту в дозе 600 мг парентерально, а 236 – плацебо в течение трех недель. По результатам исследования был сделан вывод о том, что кратковременная терапия альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой 600 мг внутривенно способствовала снижению выраженности основных симптомов диабетической полиневропатии

и уменьшению неврологического дефицита [52]. В исследовании К. Ibrahimasic была подтверждена эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у больных диабетической дистальной сенсорно-моторной невропатией. Ее терапевтический эффект оказался более значимым у пациентов с хорошим гликемическим контролем [53]. Сходные данные опубликованы также В.Н. Храмилиным и соавт. [54]. Частота рецидивов болевой симптоматики не зависела от предшествующей схемы назначения альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, а определялась исходным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Наибольшая эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты наблюдалась у пациентов с исходным уровнем HbA1c < 7,5%. Высокий уровень HbA1c (> 8,0%), тяжелые сенсорные нарушения могут служить предикторами низкой эффективности терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой. Таким образом, для обеспечения наибольшей эффективности терапии альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой необходимо добиться исходного уровня HbA1c < 7,5% [54]. В настоящее время, по результатам многочисленных исследований, при сосудистых осложнениях сахарного диабета рекомендовано начинать терапию с внутривенных инфузий, далее переходя на пероральную форму. Оптимальная схема лечения: внутривенное капельное введение раствора альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в течение трех недель (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг/сут перорально (один раз в сутки натощак, за 30–40 минут до еды) в течение одного-двух месяцев [5, 55]. Следует отметить,

что большинство авторов, основываясь на доказанной клинической эффективности и безопасности, рекомендуют назначать альфа-липоевую (тиоктовую) кислоту именно в дозе 600 мг/сут [56–58]. На сегодняшний день в медицинской практике применяются различные препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, различающиеся количеством активного вещества и формами выпуска. В числе широко известных средств этой группы – препарат Берлитион®, который выпускается в форме таблеток и раствора для инъекций. Взрослым при диабетической полиневропатии, как правило, рекомендуется прием внутрь 600 мг/сут тиюктовой кислоты (две таблетки препарата Берлитион®300). При тяжелой форме диабетической полиневропатии обычно назначается внутривенно капельно по 300–600 мг тиюктовой кислоты (одна-две ампулы препарата Берлитион®300 или одна ампула препарата Берлитион®600) в сутки. Для достижения необходимого терапевтического эффекта следует придерживаться рекомендаций по приему препарата. Как правило, Берлитион® принимают в течение длительного периода времени, продолжительность курса лечения определяет врач. В заключение отметим, что прогноз сахарного диабета во многом определяется временем развития и тяжестью проявления поздних осложнений, к которым относятся и дистальная полиневропатия. В практическом здравоохранении очень важно своевременно проводить профилактику и патогенетическое лечение осложнений сахарного диабета для предотвращения инвалидизации больных. *

Неврология

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2011.
2. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктадид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. 2008. № 12. С. 19–23.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. М.: Медицина, 2000.
4. Демидова И.Ю., Храмили В.Н., Игнатова О.Ю. Диабетическая дистальная полиневропатия // Эндокринная хирургия. 2008. № 1. С. 29–39.
5. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы



- темы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М., 2004.
6. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 2. С. 22–30.
 7. Oates P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy // Int. Rev. Neurobiol. 2002. Vol. 50. P. 325–392.
 8. Pitocco D., Zaccardi F., Di Stasio E. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes // Rev. Diabet. Stud. 2010. Vol. 7. № 1. P. 15–25.
 9. Javed S., Petropoulos I.N., Alam U., Malik R.A. Treatment of painful diabetic neuropathy // Ther. Adv. Chronic Dis. 2015. Vol. 6. № 1. P. 15–28.
 10. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy // Expert Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
 11. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes // Diabetes. 1991. Vol. 40. № 4. P. 405–412.
 12. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H., Tritschler H.J. Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 4. P. 390–399.
 13. Wellen K.E., Lu C., Mancuso A. et al. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism // Genes Dev. 2010. Vol. 24. № 24. P. 2784–2799.
 14. Hawkins B.J., Madesh M., Kirkpatrick C.J., Fisher A.B. Superoxide flux in endothelial cells via the chloride channel-3 mediates intracellular signaling // Mol. Biol. Cell. 2007. Vol. 18. № 6. P. 2002–2012.
 15. Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury // Free Radic Res. Commun. 1989. Vol. 5. № 6. P. 315–318.
 16. Du X., Matsumura T., Edelstein D. et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // Clin. Invest. J. 2003. Vol. 112. № 7. P. 1049–1057.
 17. Alexander M.C., Lomanto M., Nasrin N., Ramaika C. Insulin stimulates glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression through cis-acting DNA sequences // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. № 14. P. 5092–5096.
 18. Beisswenger P.J., Howell S.K., Smith K., Szewergold B.S. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes // Biochim. Biophys. Acta. 2003. Vol. 1637. № 1. P. 98–106.
 19. Phillips S.A., Mirrlees D., Thornalley P.J. Modification of the glyoxalase system in streptozotocin-induced diabetic rats. Effect of the aldose reductase inhibitor Statil // Biochem. Pharmacol. 1993. Vol. 46. № 5. P. 805–811.
 20. Afanashev I. Signaling of reactive oxygen and nitrogen species in diabetes mellitus // Oxid. Med. Cell. Longev. 2010. Vol. 3. № 6. P. 361–373.
 21. Rolo A.P., Palmeira C.M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2006. Vol. 212. № 2. P. 167–178.
 22. Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. S38–42.
 23. Фадеева Н.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Применение никотинамида и других антиоксидантных препаратов в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 21–23.
 24. 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.
 25. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
 26. Nickander K.K., McPhee B.R., Low P.A., 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. Vol. 21. № 5. P. 631–639.
 27. Kihara M., Low P.A. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy // Exp. Neurol. 1995. Vol. 132. № 2. P. 180–185.
 28. Garrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M., Tomlinson D.R. Alpha-lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support // Neurosci. Lett. 1997. Vol. 222. № 3. P. 191–194.
 29. Hounsom L., Horrobin D.F., Tritschler H. et al. Alpha-lipoic acid-gamma linolenic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 7. P. 839–843.
 30. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells // Diabetes. 1997. Vol. 46. № 9. P. 1481–1490.
 31. Hofmann M.A., 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-kappaB // Diabetologia. 1999. Vol. 42. № 2. P. 222–232.
 32. Jacob S., Henriksen E.J., Tritschler H.J. et al. Improvement of insulin-stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1996. Vol. 104. № 3. P. 284–288.
 33. Jacob S., Henriksen E.J., Schiemann A. et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid // Arzneimittelforschung. 1995. Vol. 45. № 8. P. 872–874.
 34. Konrad T., Vicini P., Kusterer K. et al. Alpha-lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 2. P. 280–287.
 35. 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.
 36. Аметов А.С., Строчков И.А., Моргоева Ф.Э. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: те-

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

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

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 минут. 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.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПНО11433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПНО11434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
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

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются 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.

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПНО11433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПНО11434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Реклама

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>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



- рапевтические возможности Актовегина // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 6. С. 302–304.
37. *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.
 38. *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.
 39. *Hahm 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.
 40. *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.
 41. *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.
 42. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
 43. *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.
 44. *Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
 45. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoid acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologica.* 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 46. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study) // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
 47. *Ziegler D., Nowak H., Kemplert P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a metaanalysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 48. *Rowe V.K., Wolf M.A.* Polyethylene glycols // *Patty's industrial hygiene and toxicology / ed. by G.D. Clayton, F.E. Clayton.* 4th ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 1994. P. 4666–4671.
 49. *Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al.* Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16. № 12. P. 1040–1043.
 50. *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.
 51. *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.
 52. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 208–220.
 53. *Ibrahimasic K.* Alpha-lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment // *Med. Arch.* 2013. Vol. 67. № 1. P. 7–9.
 54. *Храмлилин 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. С. 28–32.
 55. *Храмлилин В.Н., Чазова Т.Е.* Опыт клинического применения Берлитиона® при диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет.* 2001. № 4. С. 46–50.
 56. *Golbidi S., Badran M., Laher I.* Diabetes and alpha-lipoic acid // *Front. Pharmacol.* 2011. Vol. 2. ID 69.
 57. *Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al.* Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1790. № 10. P. 1149–1160.
 58. *Singh U., Jialal I.* Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // *Nutr. Rev.* 2008. Vol. 66. P. 646–657.

Modern Approaches to Antioxidant Therapy of Diabetic Neuropathy in Outpatient Practice

E.Yu. Solovyova, E.D. Dzhotova, Ye.A. Tyutyumova

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Ella Yuryevna Solovyova, ellasolovieva@yandex.ru

Data from experimental and clinical studies assessing efficacy and safety of alpha-lipoic acid as well as its influence on neurological complications of diabetes mellitus are reviewed in the paper.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic neuropathy, alpha-lipoic (thioctic) acid*