



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет им.  
И.М. Сеченова  
Минздрава России,

<sup>1</sup> кафедра нервных  
болезней,

<sup>2</sup> кафедра  
эндокринологии

# Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа- липоевой кислотой?

И.А. Строков<sup>1</sup>, А.С. Фокина<sup>2</sup>, В.А. Головачева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Строков, strigoral@mail.ru

*Авторами были проанализированы данные международных и отечественных исследований по пероральному и внутривенному применению препаратов альфа-липоевой кислоты у больных диабетической полиневропатией. Результаты исследований подтверждают, что альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения диабетической полиневропатии с доказанной в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью (уровень доказательности – класс А).*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, альфа-липоевая кислота

**П**роблема профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета (СД) приобретает все большую медико-социальную значимость, так как заболеваемость СД приобрела характер эпидемии. При этом СД 2 типа все чаще стал выявляться у лиц молодого возраста. В 2000 г. в мире было зарегистрировано около 170 млн человек с СД. В 2004 г. был

сделан прогноз о том, что число больных СД к 2030 г. достигнет 366 млн человек [1]. Однако уже к 2012 г. число больных СД составило 370 млн человек, поэтому, по самым оптимистичным данным, в 2030 г. в мире будет насчитываться более полумиллиарда больных СД. Следует также учитывать, что имеется большое число больных СД 2 типа с неустановленным диагнозом.

Современные возможности контроля СД, позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, обуславливают необходимость профилактики и лечения поздних осложнений сахарного диабета, в том числе диабетической полиневропатии (ДПН) [1]. ДПН – заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, нарушениями чувствительности различных модальностей, в результате чего формируется синдром диабетической стопы, снижается трудоспособность, ухудшается качество жизни и увеличивается смертность больных СД [2, 3]. Первое, что необходимо рассмотреть, – возможность предупреждения развития ДПН с помощью только надлежащего контроля гликемии. У больных СД 2 типа для этого используется интенсивная инсулинотерапия. В мета-анализе исследований, в которых изучалось, влияет ли усиление



контроля СД на развитие ДПН, было установлено, что больные СД 1 и 2 типа по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [5]. При СД 1 типа ( $n = 1228$ ) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных СД 2 типа ( $n = 6669$ ) достоверного изменения вероятности развития ДПН отмечено не было. Авторы подчеркивают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний, в этой связи при назначении интенсивной терапии инсулином необходимо учитывать отношение «риск/польза». Более того, в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было установлено повышение риска смертности на фоне интенсивной терапии инсулином у больных СД 2 типа в отсутствие существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений [6]. Не вызывает сомнения, что эффективный контроль СД является приоритетным, но не единственным направлением в профилактике развития ДПН. Необходимо проводить лечение ДПН с использованием препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток. Развивающиеся в результате гипергликемии метаболические нарушения в нервных и эпителиальных клетках приводят к нарушению микроциркуляции и поражению волокон периферических нервов. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе [7, 8]. В 2001 г. М. Brownlee обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН, указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению сосудов микроциркуляторного русла и нервных волокон [9]. В 2003 г. коллектив немецких и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих теорию

М. Brownlee, которая приняла окончательную форму [10]. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидативный стресс. Причиной развития оксидативного стресса при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов) организма. В результате оксидативного стресса нарушается обмен глюкозы: происходит блокада утилизации глюкозы и накопление промежуточных продуктов обмена глюкозы, запускающих активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). В определенной мере эту теорию подтверждают факты ассоциации сроков развития ДПН у больных СД с полиморфизмом определенных генов. Найдена взаимосвязь сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [11–14]. Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В первую очередь необходимо использовать препараты, обладающие антиоксидантным эффектом. Больше всего доказательств эффективности при ДПН было получено для альфа-липоевой кислоты (АЛК). АЛК – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат [15]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [16]. АЛК представляет собой рацемическую

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования и подразумевает назначение в первую очередь средств с антиоксидантным эффектом, таких как препараты альфа-липоевой кислоты.

смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения в седалищном нерве (*nervus ischiadicus*), увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [17–21]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активности фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [22–26]. Проведенные



экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН. АЛК может вводиться в организм в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме.

Препараты АЛК широко представлены в российской аптечной сети, наибольший объем продаж имеет препарат Берлитион («Берлин-Хеми/А.Менарини», Германия). Для удобства применения препарат выпускается в дозах 300 и 600 мг.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое), можно считать проведенное в Германии исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [27]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2 типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы: получавших АЛК в дозах 100 мг, 600 мг, 1200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 недель). Основным критерием оценки ДПН служила шкала общей симптоматики (Total Symptom Score, TSS), которая позволяла оценить в течение последних 24 часов интенсивность и частоту основных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [28]. Через 3 недели терапии выраженность симптомов по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг была достоверно ниже, чем в группах, получавших 100 мг препарата или плацебо ( $p < 0,002$ ). Исследование ALADIN позволило сделать следующие важные выводы. Во-первых, была показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг была признана оптимальной. Во-вторых, в контролируемом исследовании была доказана эффективность и безопасность лечения

ДПН внутривенным введением АЛК.

В дальнейшем в Германии было проведено исследование ALADIN III, в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2 типа (167 и 174 пациента соответственно) применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 недель [29]. Исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2 типа с ДПН при внутривенном введении АЛК.

В российском рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании SYDNEY также изучалась эффективность инфузий АЛК больным СД с симптомами ДПН [30, 31]. 120 больных СД 1 и 2 типов с симптомами ДПН получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 недель. Все больные были обследованы с помощью шкалы TSS (ежедневно) и шкалы невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) (до и после лечения). Была показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики. Эффективность амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК больным СД ( $n = 241$ ) в сравнении с внутривенным введением плацебо ( $n = 236$ ) была также подтверждена в ходе исследования NATHAN II Study (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy II), проведенного в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы [32].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [32]. Выявлен достовер-

но лучший эффект АЛК в отношении снижения выраженности неврологических симптомов по шкале TSS в сравнении с плацебо ( $p < 0,05$ ). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было отмечено у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Метаанализ динамики шкалы NIS проводился только для 3 исследований, так как в исследовании ALADIN шкала NIS не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Одно из первых исследований, посвященных изучению эффективности таблетированных форм АЛК, было исследование ORPIL (Oral Pilot Study). В течение 3 недель пациенты, страдающие СД 2 типа и ДПН, принимали таблетки АЛК 3 р/сут (суммарная дневная доза 1800 мг) или плацебо [32]. Выявленность симптомов была достоверно меньше в группе АЛК по сравнению с группой плацебо как по шкале TSS ( $p = 0,021$ ), так и по шкале NDS ( $p = 0,025$ ). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) у 73 больных СД 2 типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 р/сут, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Было выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Частота побочных эф-



фектов в группах достоверно не отличалась [33].

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2 типа с ДПН были разделены на 3 группы [34]. Первая группа (n = 167) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 р/сут в течение 6 месяцев. Вторая группа (n = 174) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 р/сут в течение также 6 месяцев. Третья группа (n = 168) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Через 7 месяцев достоверной статистической разницы между группами получено не было.

В исследовании российских авторов было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [35]. Таким образом, целесообразность назначения после окончания курса внутривенного введения АЛК таблетированной формы препарата нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [34]. Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 типа и СД 2 типа: одна группа (n = 18) получала АЛК в дозе 600 мг 2 р/сут, вторая (n = 27) – в дозе 600 мг 1 р/сут. Третья группа (n = 20) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение скорости распространения возбуждения по чувствительному нерву (*nervus suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия *n. suralis* достоверно увеличился только в группе больных, получавших 600 мг АЛК (p < 0,05), а скорость распространения возбуждения по двигательному

*nervus tibialis* достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY 2 принимал участие 181 пациент из России и Израиля. Пациентам была назначена АЛК в дозах 600 мг/сут (n = 45), 1200 мг/сут (n = 47) и 1800 мг/сут (n = 46) или плацебо (n = 43) в течение 5 недель после стартовой терапии плацебо в течение одной недели (отслеживалась стабильность баллов по шкале TSS) [36]. Был проведен анализ динамики по шкалам TSS, NIS и шкале невропатических симптомов и изменений (Neuropathy Symptoms and Changes, NSC). Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), во второй группе – на 4,5 балла (48%) и в третьей группе – на 4,7 балла (52%). В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), достоверно меньшее (p < 0,05) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение на фоне приема таблеток АЛК не является дозозависимым, оптимальной с точки зрения отношения «риск/улучшение» была признана доза АЛК 600 мг/сут.

Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способна ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании NATHAN I 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Эффективность лечения оценивалась с помощью шкалы NIS-LL (Neuropathy Impairment Score [NIS]-Lower Limbs [NIS-

Многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема препаратов альфа-липоевой кислоты у больных ДПН.

LL]), 5 электрофизиологических тестов, контролировались также вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности [37]. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Следовательно, АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома диабетической стопы. Таким образом, многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема препаратов АЛК у больных с ДПН. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих ДНП, препаратами АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Результаты исследования эффективности внутривенного введения АЛК у больных ДПН (ALADIN) свиде-



тельствуют о том, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, так как результаты использования 600 мг и 1200 мг АЛК были сходными. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных.

Можно считать обоснованными предложения по применению после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев АЛК перорально в дозе 600 мг/сут.

Применение больших доз АЛК (1200 мг и 1800 мг) в таблетках, согласно результатам исследования SYDNEY 2, не ведет к существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как значительно увеличивается число нежелательных побочных эффектов.

В заключение приведем мнение ведущих специалистов о целесообразности применения АЛК при дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания Торонтской группы экспертов по

ДПН, в которую входят известные во всем мире ученые и врачи из США, Англии, Канады, Германии, Франции, Голландии, Италии, Дании, Шотландии, Венгрии [38]. В публикации обсуждаются и даются экспертные заключения по проблемам классификации, стадийности, диагностики и лечения ДПН, в том числе отмечается, что «альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности – класс А». \*

## Литература

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 130 с.
3. Строчков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // *Русский медицинский журнал*. 1998. Т. 6. № 12. С. 797–801.
4. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 6. № 1. С. 35–40.
5. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Sys Rev*. 2012. Vol. 6. CD007543.
6. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9739. P. 419–430.
7. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. 220 с.
8. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. 31–37.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. P. 813–820.
10. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med*. 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.
11. Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // *Молекулярная биология*. 2003. № 3. С. 345–348.
12. Лаврова И.Н. Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полиневропатии. Клинико-генетическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
13. Stokov V.V., Stokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // *Abstr. of the 14<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB*, Regensburg, Germany, 2004. P. 138.
14. Stokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol*. 2003. Vol. 40. Suppl. 2. P. 375–379.
15. Reed L.J. Multienzyme complex // *Acc. Chem. Res*. 1974. Vol. 7. P. 40–46.
16. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med*. 1995. Vol. 19. № 12. P. 227–250.
17. Borenshtein D., Ofri R., Werman M. et al. Cataract development in diabetic sand rats treated with alpha-lipoic acid and its gamma-linolenic acid conjugate // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2001. Vol. 17. № 1. P. 44–50.
18. Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J. et al. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 108–116.
19. 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.
20. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // *Horm. Metab. Res*. 1999. Vol. 31. № 12. P. 632–635.
21. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.



22. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
23. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic Biol. Med. 1999. Vol. 22. № 11–12. P. 1495–1500.
24. Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc. Res. 1999. Vol. 58. № 1. P. 28–34.
25. Hofmann M.A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- $\kappa$ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 8. P. 1310–1316.
26. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // Circulation. 2005. Vol. 111. № 3. P. 343–348.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
28. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии // Неврологический журнал. 2000. № 5. С. 14–19.
29. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
30. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11. С. 69–73.
31. 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.
32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 12. P. 114–121.
33. 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.
34. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Free Radic. Res. 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
35. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // Abstr. of the 14<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, 2004. P. 195.
36. 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.
37. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
38. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.

## Alpha-lipoic acid – a proper choice for the treatment of diabetic neuropathy?

I.A. Strokov<sup>1</sup>, A.S. Fokina<sup>2</sup>, V.A. Golovachyova<sup>1</sup>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>1</sup>Neurology Department

<sup>2</sup>Endocrinology Department

Contact person: Igor Alekseyevich Strokov, strigoral@mail.ru

The authors reviewed the results of international and Russian studies of oral and intravenous alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy patients. According to the randomized controlled data, alpha-lipoic acid was the only pathogenetically active agent with proved efficacy in diabetic polyneuropathy (evidence level A).

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid