

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Диагностика и патогенез диабетической нейропатии

Диабетическая нейропатия (ДН) является комплексом клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон вследствие сахарного диабета (СД).

Раннее выявление и адекватное лечение диабетической нейропатии чрезвычайно важны в силу ряда факторов. Нейропатия представляет собой один из важнейших факторов риска развития синдрома диабетической стопы (СДС), который, в свою очередь, может вести к необходимости ампутации нижних конечностей. Часто ДН протекает бессимптомно, однако предрасполагает к микротравматизации и последующему формированию язв нижних конечностей. Показано, что у 80 % пациентов с диабетом, которым была проведена ампутация нижних конечностей, в анамнезе отмечались травмы или язвы стоп.

У больных СД возможно развитие нейропатий недиабетического генеза, что определяет важность правильной постановки диагноза.

Наиболее частыми формами ДН являются хроническая сенсорно-моторная дистальная симметричная полинейропатия и вегетативная (висцеральная, автономная) нейропатия. Общепризнанным является следующее определение диабетической полинейропатии (ДПН): наличие симптомов и/или объективных признаков поражения периферических нервов у лиц с СД при отсутствии других причин. Таким образом, не у всех пациентов поражение периферической нервной системы обусловлено именно СД. То есть диагноз диабетической нейропатии — это диагноз исключения. С другой стороны, ДН может быть диагностирована и у пациентов без каких-либо клинических проявлений. При этом для постановки диагноза обязательным является выявление объективных признаков поражения периферического отдела нервной системы.

Клиническими проявлениями хронической сенсорно-моторной ДПН являются: боль (чаще всего жгучего характера, усиливается в ночное время); паре-

стезии; гиперестезии; снижение чувствительности — вибрационной, температурной, болевой, тактильной; снижение или выпадение рефлексов; сухость кожи; повышение или понижение температуры; наличие омовелости в областях повышенного давления. При этом следует подчеркнуть, что жалобы, характерные для нейропатии, отмечаются только у половины пациентов, а у остальных больных нейропатия носит бессимптомный характер.

Диагноз ДПН ставится на основании клинических признаков при исключении других причин поражения нервной системы (прежде всего недостаточности витамина В₁₂, гипотиреоза, почечной недостаточности). ДН является самым распространенным осложнением СД 1-го и 2-го типов.

Частота нейропатии у больных СД составляет, по данным разных исследователей, от 5 до 90 % в зависимости от возраста, длительности заболевания, тяжести СД и методов диагностики. Так, при использовании для диагностики периферической сенсорной ДН электромиографии частота выявления ДН возрастает и достигает 70–90 %. Однако в литературе достаточно часто встречаются противоречивые данные о частоте ДН, неоднозначность которых является следствием разноплановой и неадекватной диагностики при выраженном разнообразии клинической симптоматики, отсутствии унифицированных методов выявления периферической нейропатии, а также обследования различных контингентов пациентов.

Среди этиологических факторов ДН главное значение имеет хроническая гипергликемия. Ведущая роль гипергликемии подтверждается тем, что частота нейропатии у больных СД 1-го и 2-го типов практически одинакова. Хотя патогенез этих форм СД различный, их общей чертой является гипергликемия и снижен-

Адрес для переписки с автором:

Панькив Владимир Иванович
E-mail: vipankiv@mail.ru

© Панькив В.И., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

ный эффект инсулина. Длительная компенсация СД улучшает течение ДН и способствует резкому уменьшению частоты этого осложнения. Об этом убедительно свидетельствуют результаты проспективного многоцентрового исследования DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), в котором у пациентов с длительной компенсацией СД 1-го типа удалось достичь значительного снижения частоты ДН (на 70 %) по сравнению с больными, которые находились в состоянии декомпенсации СД.

Сегодня с **патогенетической точки зрения** ДН следует рассматривать скорее как комплекс многофакторных событий, в развитии которых центральную роль играет глюкозотоксичность. В патогенезе ДН участвуют хроническая ишемизация нервного волокна вследствие микроангиопатии, окислительный стресс, дефицит миоинозитола, активация полиолового пути утилизации глюкозы с образованием сорбитола — высококислотного спирта, повреждающего нервные волокна, а также хроническое воспаление и генетические факторы (Mollo R. et al., 2012).

Кроме того, причинами развития ДН служат как декомпенсация углеводного обмена, так и длительность заболевания, пожилой возраст, комы в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, протеинурия. К прогрессированию поражения нервной системы при СД могут приводить хроническая почечная недостаточность и уремия, а также другие сопутствующие заболевания (гепатит, гипотиреоз, анемия, опухоли, дефицит витаминов группы В, заболевания соединительной ткани и некоторые наследственные болезни) и интоксикации (алкоголизм).

В целом можно считать, что ДН — сопутствующее СД патологическое состояние, которое приводит к ухудшению качества жизни и повышенной смертности пациентов. Высокая стоимость лечения людей с такими поражениями обусловлена в первую очередь несвоевременной диагностикой, ведь обычно ДН обнаруживают уже на стадии необратимых изменений и клинически выраженной симптоматики. Поэтому терапию ДН следует начинать задолго до появления ее первых симптомов.

Существует традиционная точка зрения, что СД приводит к развитию ДН лишь после многих лет стойкой гипергликемии. Однако, по литературным данным, почти у каждого пятого пациента с впервые выявленным СД по результатам электрофизиологического исследования диагностируется ДН, тогда как диабетическая ретинопатия и нефропатия практически отсутствуют.

Лечение диабетической нейропатии

Американский фармкомитет (FDA — Food and Drug Administration) разработал определенные критерии для лекарственных средств, которые могут быть зарегистрированы как препараты для лечения ДН: влияние на патогенетические механизмы; уменьшение симптомов нейропатии; улучшение функции нерва; отсутствие значительных побочных эффектов; уменьшение риска гибели нервных волокон.

На сегодняшний день во многих странах препаратом первой линии в лечении ДН, согласно клиническим протоколам, является тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота (АЛК).

Это одно из веществ, успешно используемых для борьбы с описанными выше проблемами. Будучи по своей природе естественным метаболитом (продуктом обмена), АЛК принимает участие во многих физиологических процессах, связанных с обменом веществ, и является эффективным средством фармакотерапии, действующей на обмен веществ. АЛК имеет широкий спектр биологического и фармакологического действия. Это обусловлено ее участием в качестве составной части фермента в химических реакциях превращения органических кислот, что способствует снижению уровня кислотности в клетках. Содействуя образованию коэнзима А (КоА), она участвует в обмене жирных кислот. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии клеток печени, активизацией обменной функции печени и желчеотделения, что обеспечивает гепатопротекторное действие. Кроме того, АЛК ускоряет окисление жирных кислот, снижая уровень липидов крови, обладает антиоксидантными свойствами, то есть нейтрализует свободные радикалы, повреждающие клетку. Также она уменьшает инсулинорезистентность клеток организма, что имеет особое значение при СД.

С момента первого сообщения в 1955 г. о терапевтическом применении АЛК в Токио прошло свыше полувека. Мировой и отечественный опыт использования препаратов АЛК в ведущих клиниках позволил сделать вывод об их высокой эффективности при ряде широко распространенных заболеваний в эндокринологии, урологии, токсикологии, сексопатологии, гастроэнтерологии, хирургии и гепатологии. Проведенные многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность АЛК при лечении диабетических поражений нервной системы — диабетической дистальной полинейропатии, энцефалопатии, СДС, диабетической автономной нейропатии сердца и желудочно-кишечного тракта, а также эректильной дисфункции. Терапевтический успех препаратов АЛК при диабетических поражениях нервной системы обусловлен прежде всего направленностью их действия на механизм развития заболевания и способностью активно накапливаться в периферической нервной ткани. Помимо метаболической нейропатии, выраженный эффект АЛК отмечен при различных токсических (алкогольной, экзогенной, эндогенной) и травматических полинейропатиях, а также при ряде других заболеваний.

В основе нейропротективного (защитающего нервную ткань) действия лежит тот факт, что АЛК способствует нормализации нарушенного обмена в нервных клетках и положительно влияет на аксональный транспорт.

АЛК является природным эффективным антиоксидантом и коантиоксидантом, работающим как на мембране, так и в клеточной цитоплазме. При участии

АЛК происходят регенерация и восстановление других антиоксидантов в организме через воздействие на тканевый глутатион и убихинон. Уникальность химической структуры АЛК позволяет ей стимулировать регенерацию клеточных структур самостоятельно, без участия других соединений.

АЛК также может выступать в качестве кофермента мультиферментных комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и альфа-кетокислоты (альфа-кетоглутарата и разветвленных альфа-кетокислот). АЛК активирует пируватдегидрогеназу и подавляет пируваткарбоксилазу, играет важную роль в процессе образования энергии (аденозинтрифосфата), уменьшая, таким образом, дефицит энергии в тканях.

Уменьшение выраженности симптомов ДН при лечении препаратами АЛК может быть обусловлено улучшением эндоневрального кровотока на фоне лечения.

В настоящее время доказаны противовоспалительные эффекты АЛК. Так, АЛК подавляет активность и цитотоксичность НК-клеток; лечение АЛК снижает уровень интерлейкина-6 и -17 (ИЛ-6, ИЛ-17), пролиферацию Т-клеток (на 90 %).

Необычным свойством АЛК оказалась способность улучшать утилизацию глюкозы тканями. Данный эффект связан с фосфорилированием тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов, активацией транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 и рядом других эффектов в инсулинозависимых тканях. В плацебо-контролируемом исследовании S. Jacob и соавт. (1999) показали, что повышение чувствительности к инсулину у больных СД 2-го типа наблюдается через 4 недели перорального приема АЛК (600 мг) 1, 2 или 3 раза в день. H. Ansari и соавт. (2011) показали значительное снижение тощаковой и постприандиальной гликемии, улучшение показателей инсулинорезистентности в группе больных СД 2-го типа, получавших АЛК в течение 2 месяцев в дозе 300 мг в сутки.

Улучшение гликемического профиля и снижение показателей окислительного стресса были отмечены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных СД 2-го типа при лечении различными дозами АЛК (300, 600, 900 и 1200 мг/сут). Через 6 месяцев в группе лечения отмечалась тенденция к снижению уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c), степень снижения зависела от дозы АЛК. Экскреция с мочой PGF2 IsoP (простагландин F2-альфа-изопропан) была ниже в группе лечения, чем в группе плацебо. Авторы делают вывод о том, что применение АЛК ассоциируется с улучшением показателей гликемии и меньшей выраженностью окислительного стресса (Porasuphatana S. et al., 2012).

Терапевтическая эффективность АЛК в лечении ДН доказана в исследованиях ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy — Альфа-липоевая кислота при диабетической нейропатии) и DECAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie — Немецкое исследование кардиальной автономной нейропатии).

В исследовании ALADIN I определена оптимальная терапевтическая доза альфа-липоевой кислоты — 600 мг внутривенно (эффект меньшей дозы (100 мг) сравним с эффектом плацебо) и установлено снижение болевых ощущений, чувства жжения, онемения. В другом исследовании (ALADIN II) доказано, что оральный прием АЛК в дозе 600 или 1200 мг в течение двух лет (после пятидневного периода насыщения внутривенным введением) улучшает функцию нерва, увеличивая скорость проведения нервного импульса. При этом 89 % пациентов в группе, получавшей 600 мг, и 94 % в группе, получавшей 1200 мг АЛК в течение двух лет, оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую. Авторы сделали вывод о том, что переносимость препарата при длительном приеме сравнима с плацебо. Исследование ALADIN показало, что внутривенное введение больным СД 2-го типа АЛК (600 и 1200 мг в течение трех недель) ослабляет клинические симптомы ДН: боль, жжение, онемение, парестезии. В исследовании DECAN доказана способность АЛК (800 мг/сут перорально в течение четырех месяцев) уменьшать проявления кардиальной автономной ДН, в частности увеличивать вариабельность сердечного ритма.

Позже были опубликованы результаты других клинических и постмаркетинговых исследований, подтвердивших эффективность АЛК. Важные данные получены в ходе исследования ALADIN II. В рамках данного проекта было показано, что **длительная пероральная терапия АЛК (600 или 1200 мг в течение двух лет) позволяет не только контролировать симптомы периферической ДН, но и улучшать электрофизиологические показатели функции нервов**. В исследовании отмечен высокий профиль безопасности АЛК: частота побочных эффектов у принимавших препарат и в группе плацебо была одинаковой.

Представляют интерес результаты исследования ALADIN III. Эффективность препарата была исследована у 509 больных СД 2-го типа с периферической ДН. После курса внутривенных инъекций (600 мг/сут в течение трех недель) лечение было продолжено до 6 месяцев — прием АЛК перорально 1800 мг/сут, что способствовало закреплению достигнутого положительного эффекта и дальнейшему улучшению неврологических показателей.

По данным исследования ORPIL (ORal PILot Study), **пероральный прием высоких доз АЛК (1800 мг/сут в течение трех недель) эффективно контролирует симптомы периферической ДН и без предшествующего внутривенного введения препарата**.

Для оценки влияния длительной, в течение четырех лет, пероральной терапии АЛК на прогрессирование ДН проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование NATHAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid in diabetic Neuropathy — Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии). В исследование включались больные СД 1-го и 2-го типа с ДН. В динамике (первичный исход) оценива-

ли изменение сочетанного показателя, включающего динамику по шкале NIS (Neuropathy Impairment Score LL (Lower Limbs — нижние конечности), а также 7 дополнительных тестов нервной проводимости (Dyck P.J. и соавт., 1997). Вторичные конечные точки включали оценки по шкалам NIS, NIS-LL, NSC (Neuropathy Symptom and Change), TSS (Total Symptom Score), оценку температурной чувствительности и электрофизиологические показатели. Исходы оценивали через 2 и 4 года терапии. Достоверные различия между группами отмечались через 4 года по показателю NIS и NSC: в группе лечения отмечено улучшение, в группе плацебо — ухудшение. В группе АЛК также значительно уменьшилась мышечная слабость. Отмечено увеличение процента больных, ответивших улучшением на лечение, в группе активной терапии по сравнению с плацебо. Проведенное исследование показало, что **длительное лечение АЛК улучшает течение ДН, особенно состояние мелких волокон нервов и мышечную функцию.**

Метаанализ клинических исследований ALADIN, SYDNEY (Symptomatic Diabetic NEuropathY trial — Исследование симптомной диабетической нейропатии), ORPIL, SYDNEY2 и ALADIN III (2011) выявил улучшение неврологической симптоматики при внутривенном введении АЛК по сравнению с плацебо. Значительное улучшение отмечено при сочетании парентеральной (600 мг в день 3 недели) и пероральной терапии (600 мг 1–3 раза в день в течение 6 месяцев). Дозы 600 и 1200 мг в день показали одинаковую эффективность, однако доза 1200 мг ассоциировалась с большей частотой побочных эффектов. Во всех исследованиях продемонстрировано достоверное уменьшение выраженности симптомов ДН. Отмечено, что в исследовании NATHAN I было показано некоторое прогрессирование ДН в группе плацебо и улучшение ее течения в группе длительного лечения АЛК.

Интересно, что **у больных с ДН после внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в течение трех недель улучшение неврологических показателей сохраняется длительно, до двух месяцев** (McIllduff C.E. et al., 2011).

В опубликованном в European Journal of Endocrinology обзоре (2012) представлен метаанализ клинических исследований по оценке влияния АЛК на течение периферической ДН. Длительность лечения АЛК составляла от 14 до 28 дней. Внутривенное назначение АЛК на период 2–4 недели приводит к достоверному повышению скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам у больных с периферической ДН. Лечение АЛК не связано с риском серьезных нежелательных побочных явлений.

В настоящее время показана эффективность АЛК в лечении ДН не только у взрослых больных с СД, но и у детей и подростков. Так, назначение АЛК в дозе 1800 мг в сутки перорально уже через 3 недели вызывало значительное улучшение чувствительности (по шкалам TSS, NDS) и положительно влияло на электронейромиографические показатели, а поддержи-

вающая терапия в дозе 600 мг в течение двух месяцев приводила к стабилизации ДН.

В последние годы намечены подходы к профилактике и лечению других осложнений СД с помощью АЛК. Описано улучшение течения микроангиопатий при применении АЛК. Защитный эффект этого антиоксиданта при диабетической нефропатии связан со способностью препарата улучшать функцию вольтаж-зависимых анионных каналов мембраны митохондрий в почках (Wang L. et al., 2013). У 32 больных с СД 2-го типа с диабетической ретинопатией выявлена достоверная эффективность длительного применения АЛК (2 года) в дозе 600 мг в сутки для лечения ретинопатии (по картине глазного дна) (Трахтенберг Ю.А. и соавт., 2006). В исследовании В.В. Heinisch и соавт. (2010) лечение АЛК в дозе 600 мг внутривенно в течение трех недель улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию при СД 2-го типа.

Включение препаратов АЛК в комплексное лечение диабетической нейропатии обеспечивает выраженное нейропротекторное действие и достаточный энергетический метаболизм нервной ткани, восстанавливая тем самым нормальный аксональный транспорт в нервных волокнах и уменьшая тяжесть нейропатических расстройств. Назначение АЛК при условии соблюдения длительности проводимого лечения на фоне компенсации СД 2-го типа позволяет получить значительный клинический эффект при различных формах диабетической полинейропатии и ее последствиях в виде СДС (Бегма А.Н., Бегма И.В., 2009). В основе развития большинства случаев СДС лежит диабетическая полинейропатия — клиническое состояние, характеризующееся определенной симптоматикой (боль, парестезии) или проявляющееся признаками поражения периферических нервов (утрата чувствительности стоп).

Методика лечения больных СД с полинейропатией препаратами АЛК достаточно хорошо отработана, и имеется большой клинический материал по ее использованию.

Большой клинический материал по использованию АЛК подтвержден многочисленными постмаркетинговыми исследованиями, особенно широко проводившимися в Украине на препарате Эспа-липон (Эспарма ГмбХ, Германия). Эспа-липон, будучи одним из первых зарегистрированных в Украине препаратов АЛК, исследовался как при эндокринологической патологии, так и при заболеваниях печени, недиабетической патологии периферической нервной системы и заболеваниях ЦНС.

Лечение начинают с внутривенного введения препарата АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–21 дней. С учетом возможности введения в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни медперсонала) АЛК обычно вводится 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Возможен прием таблеток (или капсул) АЛК в дни, когда не делаются инфузии препарата. Использование более коротких

курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях препаратов АЛК не следует забывать о необходимости затемнения флакона с раствором, т.к. АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого используют стандартное оберывание флакона с раствором АЛК фольгой.

Исследования эффективности АЛК при диабетической полинейропатии позволяют считать обоснованным использование после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев таблеток АЛК. Целесообразной дозой АЛК для проведения пролонгированной терапии диабетической полинейропатии после окончания курса инфузий можно считать 600 мг.

Важным достоинством АЛК является низкая частота побочных действий. Так, во всех контролируемых исследованиях отмечалось, что частота нежелательных эффектов в группе больных, получавших АЛК и плацебо, статистически не различалась. Побочные эффекты АЛК не являются тяжелыми, и их частота дозозависима. При внутривенном введении АЛК в исследовании ALADIN побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1200 мг (32,6%), чем при дозировке 600 мг (18,8%) и введении плацебо (20,7%). Кроме того, при скорости проведения инфузии более 50 мг/мин наблюдались повышение артериального давления, тахикардия и затруднения дыхания. В среднетерапевтических дозах (в зависимости от формы выпуска и дозировки конкретного препарата) прием АЛК безопасен. Клинического испытания применения АЛК у беременных не проводилось.

В связи с нерастворимостью АЛК в воде для парентерального введения используется ее раствор с 0,5–1% натриевой солью. С молекулами сахара АЛК образует малорастворимые комплексы, в связи с чем она несовместима с раствором глюкозы, раствором Рингера и т.д. При одновременном приеме АЛК и антидиабетических средств (пероральных препаратов или инсулина) в связи с повышением чувствительности к инсулину могут наблюдаться гипогликемические состояния, что требует корректировки дозы гипогликемизирующих средств в сторону уменьшения. Во время лечения препаратами АЛК не рекомендуется употребление алкоголя, т.к. под его воздействием снижается ее терапевтическая эффективность. Тиоктовая кислота образует комплексные соединения с кальцием, а также с металлами, в том числе с магнием и железом. Прием препаратов, содержащих эти элементы, а также употребление молочных продуктов допускается не ранее чем через 6–8 часов после приема препарата АЛК.

Определенными ограничениями для внутривенного введения АЛК являются возраст старше 75 лет, свежие геморрагии на глазном дне и наличие в настоящее время нарушений ритма сердца.

Наиболее четким и обобщающим выводом о целесообразности использования АЛК при диабетической полинейропатии стало высказывание профессора Н.П. Люпке: «Альфа-липоевая кислота как препарат

для лечения больных с симптомами диабетической полинейропатии сегодня является терапевтическим средством специфической терапии, успешно прошедшим клинические испытания, с хорошей переносимостью и минимальным риском».

Основным методом профилактики ДН при СД является поддержание стабильного (целевого) уровня гликемии, который предотвращает активацию процессов окислительного стресса. Достижение стабильной компенсации заболевания и использование патогенетических средств с доказанным терапевтическим эффектом (АЛК) являются важными и необходимыми способами коррекции окислительного стресса у больных с СД и поражением нервной системы.

Следует учитывать, что стандартным считается использование дозы 600 мг АЛК. В то же время в некоторых случаях была подтверждена необходимость использования более высоких доз АЛК, в первую очередь при лечении синдрома диабетической стопы. Терапевтическая эффективность применения высоких дозировок АЛК (900–1200 мг/сут) для лечения больных с СДС, в том числе с наличием язвенно-некротического дефекта, оценивалась в открытом сравнительном исследовании у 116 пациентов с СД 1-го и 2-го типа. Пациенты принимали АЛК (Эспа-липон) в/в капельно 600, 900 или 1200 мг/сут в течение 10 дней, затем — 600 мг перорально в течение 2 месяцев. Эффективность лечения оценивали по динамике болевого синдрома, изменению вибрационной чувствительности до начала лечения и после его завершения. Наиболее выраженный клинический эффект, который статистически достоверно отличался от исходных показателей, отмечался в группе больных, получавших АЛК в дозировке 1200 мг/сут. В случае язвенно-некротического дефекта динамика оценивалась по исчезновению целлюлита, отека и по скорости заживления язв. **Статистически достоверно срок заживления язв сократился в группе, получавшей 1200 мг АЛК в сутки** (Ларин А.С. и соавт., 2002–2003).

Полученные результаты использования более высоких доз АЛК 1200 мг/сут при лечении синдрома диабетической стопы дают возможность значительно уменьшить сроки пребывания больных в стационаре и снизить степень инвалидизации пациентов. !

АЛК в лечении других заболеваний

В последнее время обосновывается необходимость приема антиоксидантов (АЛК) с целью профилактики и лечения состояний, которые сопровождаются развитием окислительного стресса, в том числе и эректильной дисфункции (Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., 2012).

Кроме того, в клинической практике врачи больше занимаются выявлением и лечением исключительно ДН, тогда как распространенность дисгормональной (ассоциируемой с возрастом) и алкогольной нейропатии ничуть не меньше (Salinthone S. et al.,

2008). Независимо от патогенеза нейропатии патофизиологические механизмы ее развития одинаковы и сводятся к нарушению энергетического обмена и активации окислительного стресса в клетках нервной ткани.

Поэтому следует отметить еще один очень важный эффект регулярного приема препаратов АЛК, а именно нормализацию функции печени (уровня трансаминаз) и ее гистологической структуры. По данным ряда клинических исследований, применение АЛК способствует нормализации активности трансаминаз и маркеров холестаза (уровня билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы), замедляет прогрессирование фиброза, уменьшает выраженность симптомов диспепсии и ультразвуковых признаков поражения печени у пациентов с активным течением вирусных гепатитов В и С (Есауленко Е.В. и соавт. 2005; Шушляпин О.И. и соавт., 2003).

Так, исследование применения АЛК (Эспа-липон 600 мг в/в в течение 10 дней, затем перорально 6 мес.) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С показало достоверное снижение активности маркеров цитолиза, более быстрое купирование диспептического и астенического синдромов в сравнении с контрольной группой, нормализацию активности трансаминаз и уменьшение УЗ-признаков повреждения печени (Сизов Д.Н. и соавт., 2003).

Не случайно **терапия АЛК входит в стандарт лечения вирусных гепатитов различной этиологии, цирроза печени, неалкогольного стеатогепатоза.**

Позитивное влияние АЛК на деятельность печени было также подтверждено в исследовании пациентов с СД 1-го типа. Так, прием АЛК (Эспа-липон 600 мг в/в, 20 дней) при жировой дистрофии печени у данной группы пациентов позволил не только улучшить общее состояние больных, ликвидировать болевой и диспептический синдромы, но и достичь полной коррекции показателей обмена жирных кислот, нормализовать уровень холестерина и ЛПНП, повысить активность антиоксидантных ферментов — каталазы, церулоплазмина (Хворостинка В.Н. и соавт., 2003). Таким образом, включение в терапию АЛК значительно повышает эффективность лечения СД 1-го типа и жировой дистрофии печени.

Также было проведено несколько исследований АЛК при гипотиреозе у пациентов разных возрастных групп.

Так, исследование взрослых пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом продемонстрировало позитивное влияние АЛК (Эспа-липон 600 мг/сут перорально в течение 4 месяцев) на течение гипотиреоза, снижение дозы заместительной терапии тироксином и нормализацию деятельности вегетативной нервной системы. Кроме того, у пациентов с дисметаболической энцефалопатией АЛК значительно усиливает психомоторную мозговую активность (Кириенко Д.В. и соавт., 2002).

Применение АЛК (Эспа-липон 600 мг перорально в течение 3 месяцев) у детей с врожденным гипо-

тиреозом показало достоверное улучшение показателей липидного обмена (холестерин, ЛПНП, ТГ) и ускорение обратного развития атерогенных изменений (Большова Е.В. и соавт., 2011). Применение АЛК (Эспа-липон 600 мг в/в в течение 10 дней, затем 600 мг перорально, 30 дней) у взрослых пациентов с гипотиреозом подтвердило достоверное улучшение показателей липидного обмена под влиянием АЛК. Кроме того, после завершения лечения улучшение общего состояния подтвердило подавляющее большинство пациентов — 95 % (Панькив В.И. и соавт., 2003).

Е.И. Чукановой и соавт. проведен ряд исследований по оценке эффективности применения тиоктовой кислоты в терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и при назначении в комплексной патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений. На примере исследования 49 пациентов с ДЭ было показано, что применение препарата тиоктовой кислоты в режиме дозирования 600 мг 2 раза в сутки в течение семи дней с переходом на 600 мг 1 раз в сутки в течение 53 дней перорально за 30 мин до еды позволяет добиться положительного эффекта к седьмым суткам лечения (при дозе 1200 мг/сут), при снижении дозы до 600 мг/сут (с восьмого дня лечения) положительное влияние препарата на динамику неврологического статуса сохраняется и максимально выражено к 60-м суткам. Отмечена положительная динамика в неврологическом и нейропсихологическом статусах больных ДЭ. По результатам исследования сделан вывод, что тиоктовая кислота эффективна не только при лечении пациентов с ДЭ, имеющих повышенный уровень глюкозы, но и у больных с церебрально-сосудистой недостаточностью без СД. При исследовании группы из 128 больных ДЭ проведен фармакоэкономический анализ эффективности лечения препаратом тиоктовой кислоты у больных с разными стадиями хронической церебральной сосудистой недостаточности. Препарат тиоктовой кислоты назначался перорально в суточной дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение семи дней с переходом на 600 мг 1 раз в сутки в течение 23 дней за 30 мин до еды. Авторы исследования пришли к выводу, что лечение тиоктовой кислотой у больных ДЭ приводит к значительному клиническому улучшению, снижает риск возникновения инсультов в течение заболевания и уменьшает процент прогрессирования заболевания у больных ДЭ I и II ст. Терапия тиоктовой кислотой предпочтительна с экономической точки зрения по сравнению со стоимостью лечения пациентов контрольной группы, получавших гипотензивную и антитромботическую терапию, что связано с ее существенным влиянием на риск возникновения транзиторной ишемической атаки, инсультов и прогрессирование ДЭ.

Применение АЛК способствует значительному уменьшению клинической симптоматики, связанной с ДН, улучшает состояние периферической нервной системы, позволяет поднять на высшую ступень качество жизни пациента.

Успех в медицине в первую очередь зависит от современного технологического оборудования и высокой компетентности медицинского персонала. Кроме того, наш опыт показывает, что длительный успех в медицине также зависит от того, насколько серьезно относятся к индивидуальным потребностям пациента.

Подводя итог, необходимо отметить, что основным методом профилактики ДН при СД является поддержание стабильной нормогликемии, которая препятствует активации процессов окислительного стресса. Достижение стабильной компенсации заболевания и использование патогенетических средств (АЛК) с доказанным терапевтическим эффектом являются важными и необходимыми способами коррекции окислительного стресса у больных СД и с поражением нервной системы. Альфа-липовая (тиоктовая) кислота является мощным липофильным антиоксидантом и по праву считается золотым стандартом патогенетического лечения диабетической нейропатии.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — 512 с.
2. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi E., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi. Med. J.* — 2011. — Vol. 32, № 6. — P. 584-588.
3. Bertolotto E., Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy // *Drugs.* — 2012. — Vol. 12, № 1. — P. 29-34.
4. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and metaanalysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167, № 4. — P. 465-471.
5. Haritoglou C., Gerss J., Hammes H.P. et al. Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema // *Ophthalmologica.* — 2011. — Vol. 226, № 3. — P. 127-137.
6. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer E. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 40, № 2. — P. 148-154.
7. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // *Ther. Clin. Risk. Manag.* — 2011. — Vol. 7. — P. 377-385.
8. Mollo R., Zaccardi E., Scalone G. et al. Effect of α -lipoic acid on platelet reactivity in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35, № 2. — P. 196-197.
9. Papanas N., Vinik A., Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 7. — P. 682-690.
10. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 21, № 1. — P. 12-21.
11. Salinthon S., Yadav V., Schillace R.V. et al. Lipoic acid attenuates inflammation via cAMP and protein kinase A signaling // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5, № 9. — P. 30-58.
12. 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.
13. 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.
14. Wang L., Wu C.G., Fang C.Q. et al. The protective effect of α -Lipoic acid on mitochondria in the kidney of diabetic rats // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 6, № 2. — P. 90-97.

Получено 15.02.15 ■