

АЛЬФА-ЛИПОНОВАЯ КИСЛОТА – ОСНОВНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ В СТАЦИОНАРЕ И ПОЛИКЛИНИКЕ

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) – самое применяемое фармакологическое средство для лечения диабетической полиневропатии (ДПН). В статье рассматриваются результаты экспериментальных исследований по изучению действия АЛК на механизмы формирования поражения периферических нервов при гипергликемии, а также результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов по изучению эффективности АЛК при симптомной ДПН. Показано, что улучшение состояния больных с ДПН наблюдается как при использовании инфузий АЛК, так и при применении таблетированной формы вещества. Делается вывод, что АЛК – вещество, действующее на патогенетические механизмы развития ДПН с наиболее доказанной эффективностью.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, патогенез диабетической полиневропатии, патогенетическая терапия диабетической полиневропатии, альфа-липоевая кислота, Берлитион, болевой синдром при диабетической полиневропатии.

I.A. STROKOV, A.S. PHOKINA

First Moscow State Medical University

α -LIPOIC ACID AS THE MAIN PHARMACOLOGICAL DRUG FOR IN- AND OUTPATIENT TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

α -Lipoic acid (thioctic) (ALA) is the most applicable pharmacological drug for treatment of diabetic polyneuropathy. The article explores the results of experimental studies on α -Lipoic acid effect upon formation mechanisms of peripheral nerves affection under hyperglycemia and also the data of numerous randomized controlled trials and meta-analyses on studying ALA efficiency under symptomatic diabetic polyneuropathy. It was proved that amelioration of patients with diabetic polyneuropathy is observed both while using ALA infusions and tableted form of the drug. The authors conclude that α -lipoic acid is a drug for treatment of pathogenetic development mechanisms of diabetic polyneuropathy with the most demonstrated efficiency.

Keywords: diabetic polyneuropathy, pathogenesis of the diabetic polyneuropathy, pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Berlition, pain syndrome in diabetic polyneuropathy.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) широко используется для лечения диабетической полиневропатии во всем мире. Так, в Германии назначенное врачом лечение АЛК оплачивается страховой медициной. Столь масштабное использование вещества делает необходимым детальное рассмотрение оснований для применения АЛК при диабетической полиневропатии (ДПН) и эффективности ее инфузионной и таблетированной форм у больных сахарным диабетом (СД) и ДПН.

Этот вопрос крайне важен с медико-социальной и медико-экономической точки зрения, т. к. увеличение числа больных сахарным диабетом в мире приняло характер неинфекционной эпидемии. По мнению специалистов, высказанному в 2004 г., когда было известно, что в мире в 2000 г. насчитывалось около 170 млн человек с СД, увеличение числа больных СД к 2030 г. должно было составить 366 млн человек [1]. Однако уже к 2012 г. число больных СД достигло 370 млн человек, причем СД 2-го типа стал все чаще выявляться у лиц более молодого возраста. Более поздний прогноз 2010 г. утверждал, что к 2030 г. число пациентов с СД в мире достигнет 439 млн [2]. Согласно нынешним экспертным прогнозам, в 2030 г. в мире будет насчитываться более полумиллиарда больных с СД, причем, судя по всему, это еще относительно благоприятный сценарий. Медицинская наука должна встретить эпидемию СД во всеоружии, имея четкую стратегию борьбы с самой болезнью и ее осложнениями, которые в настоящее время выходят на первый план в

качестве причины инвалидизации и смерти больных СД, особенно ДПН.

ДПН – заболевание, при котором развивается прогрессирующая гибель волокон периферических нервов, что проявляется нарушениями чувствительности различных модальностей, снижением силы дистальных мышц ног, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, нарушением сна, ухудшением качества жизни и увеличением смертности у больных СД [3, 4]. Возможности контроля СД (инсулинотерапия, помпы, современные сахароснижающие таблетированные препараты), позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, выводят при курации больных на первый план поздние осложнения СД, в т. ч. ДПН [5].

Известно, что основной причиной формирования поздних осложнений СД является достаточно длительная гипергликемия. Какова же возможность предупреждения развития ДПН с помощью только хорошего контроля гликемии, для чего используется интенсивная терапия инсулином или сахароснижающими препаратами с достижением практически нормогликемии? В обзоре результатов исследований по изучению влияния усиления контроля СД на ДПН, имеющихся в Кохрановской базе данных, сделан вывод, что больные с 1-м и 2-м типами СД по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [6]. При 1-м типе СД (1 228 больных) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных 2-м типом СД (6 669 больных) не отмечено

достоверного изменения вероятности развития ДПН. Авторы особо отмечают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний и при назначении интенсивной терапии необходимо взвешивать отношение *риск/польза*. Исследование «ACCORD» показало возможность увеличения смертности при использовании у больных СД 2-го типа интенсивной терапии, при отсутствии существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений, что заставило прекратить исследование [7]. Не вызывает сомнения, что хороший контроль СД является приоритетным в профилактике развития ДПН. Но все-таки основной вывод, который можно сделать, анализируя исследования по влиянию интенсивной терапии СД на ДПН, заключается в том, что только строгого контроля гликемии мало, необходимо специальное лечение ДПН, основанное на использовании препаратов, которые действуют на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток.

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе [8, 9]. В 2001 г. американский ученый Майкл Браунли (Michael Brownlee) обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН, указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению нервных волокон и сосудов микроциркуляторной системы [10]. В 2003 г. коллектив немецких и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих эту теорию, которая приняла окончательную стройную форму [11], а Браунли был удостоен чести прочитать в 2005 г. Бентингскую лекцию.

Согласно нынешним экспертным прогнозам, в 2030 г. в мире будет насчитываться более полумиллиарда больных с СД, причем, судя по всему, это еще относительно благоприятный сценарий

В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидантный стресс, вызывающий блокаду утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов, запускающих полиоловый путь утилизации глюкозы, активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). Оксидантный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов) организма, выступает запускающим фактором для нарушения обмена глюкозы. В определенной мере эту теорию подтверждают факты ассоциации сроков развития ДПН у больных СД с полиморфизмом определенных генов.

Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [12, 13].

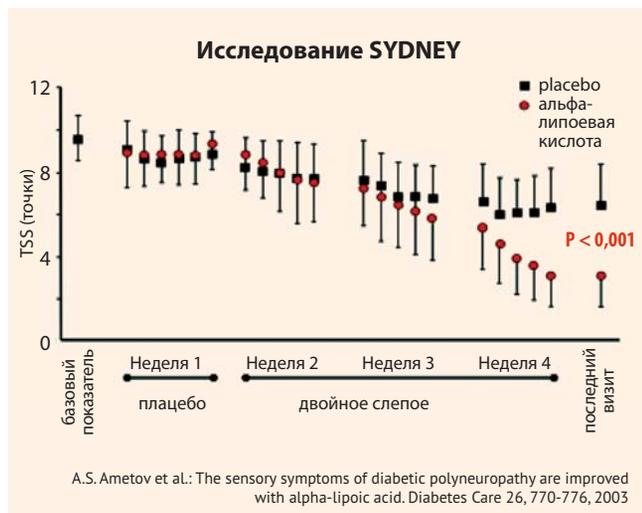
Возможности контроля СД (инсулинотерапия, помпы, современные сахароснижающие таблетированные препараты), позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, выводят при курации больных на первый план поздние осложнения СД, в т. ч. ДПН

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В первую очередь используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом. Из этих препаратов наиболее хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. В зарубежной и отечественной литературе опубликовано большое число обзоров, посвященных применению АЛК при диабетической полиневропатии [14–17]. В России в аптечной сети имеется много препаратов АЛК, из которых наибольший объем продаж у препарата Берлитион® («Берлин-Хеми/А.Менарини», Германия) [41]. Для удобства использования препарат выпускается в дозе 300 и 600 мг. АЛК может использоваться в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме.

Альфа-липоевая кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот, таких как пируват и α -кетоглутарат [18]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования, и представляет собой рацемическую 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, т. к. 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 (СРВ) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [19–21]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида

Рисунок 1. Эффективность внутривенного введения АЛК



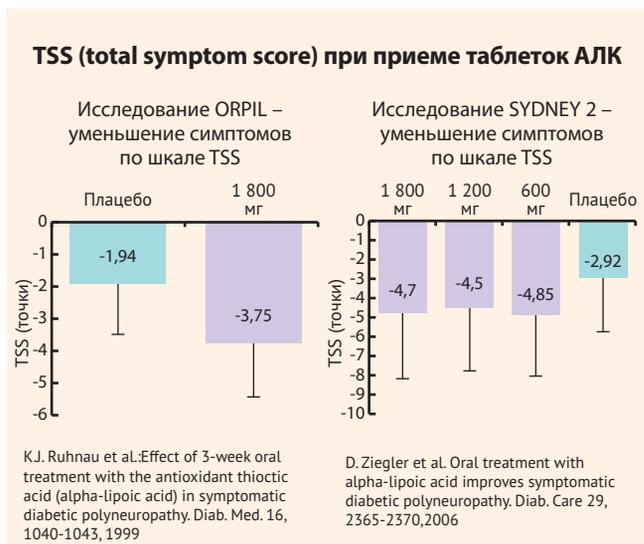
азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [22–24]. Из проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК можно сделать обоснованный вывод о том, что α-липоевая кислота действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy («ALADIN») [25]. У 328 амбулаторных пациентов СД 2-го типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК (рис. 1). Больные были разделены на 4 группы: получавших АЛК в дозе 100, 600 или 1 200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 нед.). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [8]. Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1 200 мг АЛК достоверно снижался через 3 нед. по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). Исследование «ALADIN» позволило сделать несколько важных выводов. Во-первых, была показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной. Во-вторых, в контролируемом исследовании была доказана эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК. В дальнейшем в Германии проведено исследование «ALADIN III», в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2-го типа (167 и 174 пациента соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 нед. [26]. Исследование «ALADIN III» подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения

неврологического дефицита у больных СД 2-го типа с ДПН при внутривенном введении АЛК. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование «SYDNEY» проводилось в России с той же целью, что и исследование «ALADIN» [27, 28]. Обследовали, с тестированием шкал TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения), 120 больных СД 1-го и 2-го типов с симптомной ДПН, которые получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 нед. Показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики (рис. 2). Эффективность амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК больным СД ($n = 241$) в сравнении с внутривенным введением плацебо ($n = 236$), с тестированием шкал TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы, была доказана также в исследовании Neurological Assessment of Thioctic Acid II («NATHAN II Study») [29].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в четырех 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 [30]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК на баллы по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было 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 трех из указанных исследований, т. к. в исследовании «ALADIN» шкала NIS не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 нед. (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Рисунок 2. Альфа-липоевая кислота (таблетки) при ДПН



Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к Oral Pilot («ORPIL») Study, в котором изучали эффективность приема в течение 3 нед. таблеток АЛК, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1 800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [31]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ($p = 0,021$).

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов

Счет по шкале NDS достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p = 0,025$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку. В исследовании Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie («DEKAN») у 73 больных СД 2-го типа с нарушением variability сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 мес. Выявлено достоверное увеличение variability сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [31].

В исследовании «ALADIN III» 509 амбулаторных больных СД 2-го типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ($n = 167$) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед., а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Вторая группа ($n = 174$) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед., после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 мес. Третья группа ($n = 168$) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 мес. между 1-й и 3-й группами. В исследовании, проведенном в России, 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 мес. [32]. Таким образом, целесообразность назначения после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании «ALADIN II». Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 и СД 2: одна группа ($n = 18$) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ($n = 27$) – в дозе 600 мг один раз в день. Третья группа ($n = 20$) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение CPV по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для обеих

групп, получавших АЛК. Амплитуда потенциала действия *n. suralis* достоверно увеличивалась только в группе больных получавших 600 мг АЛК ($p < 0,05$), а CPV по двигательному *n. tibialis* достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1 200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS.

В РКИ, проведенном в 1999 г. в Германии К. J. Ruhnau с соавт., отмечено, что прием 1 800 мг АЛК в виде таблеток вызывает достоверно большее уменьшение позитивной невропатической симптоматики (шкала TSS), чем прием таблеток плацебо (рис. 2) [40]. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Сидней-2» принимал участие 181 пациент из России и Израиля, которые получали АЛК один раз в день 600 мг (45 больных), 1 200 мг (47 больных) и 1 800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 нед. после получения в течение 1 нед. плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [33]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в 1-й группе на 4,9 (51%), на 4,5 (48%) во 2-й группе и на 4,7 балла (52%) в 3-й. В группе плацебо отмечено снижение суммы на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения *риск/улучшение*.

Крайне важный вопрос решался в исследовании «NATHAN-1». Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способен ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым.

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»

В рандомизированном двойном слепом исследовании «NATHAN-1» 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NIS LL, 5 электрофизиологических тестов, variability сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NIS LL+7 тестов) [34]. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, variability сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Таким образом, 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».

Можно сделать заключение, что многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема альфа-липоевой кислоты у больных с ДПН.

Инфузии 600 мг АЛК в течение 3 нед. быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при диабетической полиневропатии. В отношении способности таблетированной формы АЛК быстро уменьшать выраженность боли остаются сомнения, т. к. длительность приема таблеток АЛК в исследованиях была месяц и более

Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, препаратами альфа-липоевой кислоты. 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 («Аладдин») свидетельствуют о том, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, т. к. результат использования дозы 600 и 1 200 мг оказался аналогичным. 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 обоснованным предложение по приему, после окончания курса инфузий, в течение 2–3 мес. таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1 200 и 1 800 мг) в таблетках, судя по результатам исследования «Сидней-2», не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В заключение хотим привести мнение всех ведущих специалистов по ДПН об эффективности лечения АЛК. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания т. н. Торонтской группы экспертов по ДПН [35]. В эту группу входят наиболее известные во всем мире ученые и врачи, которые занимаются изучением ДПН, из США, Англии, Канады, Германии, Франции, Голландии, Италии, Дании, Шотландии, Венгрии. В публикации обсуждаются и даются экспертные заключения по проблемам классификации, стадийности, диагностики и лечения ДПН. Приведем для подведения итогов рассмотрения вопроса о целесообразности применения АЛК при дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии цитату из этой статьи: «Альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности – класс А».

Остается открытым вопрос о целесообразности назначения АЛК в виде инфузий или приема таблеток больным с недостаточной или плохой компенсацией СД. Исследований по сравнению эффективности АЛК в зависимости от степени компенсации СД немного, и выводы не являются однозначными. Можно сказать, что исследования более ранних лет, когда были другие целевые цифры гликемии, определяющие компенсацию СД, проводились при верхней границе HbA1C, позволяющей включать больных в исследование, до 10%, например, в исследовании «Sydney-1». При этом в исследованиях была отмечена высокая эффективность АЛК.

В небольшой работе 2013 г. сравнили эффективность лечения АЛК в течение 4 мес. у 20 больных СД 2-го типа с манифестной ДПН в двух группах [36]. В первой группе (хороший контроль гликемии) HbA1C был менее 7%, во второй группе (плохой контроль гликемии) HbA1C был более или равен 7%. Авторами был сделан вывод, что АЛК была эффективна в обеих группах, но статистически значительней в группе хорошего контроля гликемии. Будущие более масштабные исследования позволят более точно ответить на этот вопрос. С нашей точки зрения, начинать лечение ДПН альфа-липоевой кислотой следует, не дожидаясь полной компенсации СД.

Важным с практической точки зрения является вопрос о возможности АЛК уменьшать болевой синдром. В последние годы голландскими учеными было опубликовано две работы, посвященные этому вопросу [37, 38]. Они обобщили все имеющиеся в литературе клинические исследования по инфузионному и таблетированному применению АЛК у больных с ДПН. Был сделан вывод, что инфузии 600 мг АЛК в течение 3 нед. быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при диабетической полиневропатии. В отношении способности таблетированной формы АЛК быстро уменьшать выраженность боли остаются сомнения, т. к. длительность приема таблеток АЛК в исследованиях была месяц и более. Способность АЛК уменьшать болевой синдром при ДПН связана не только с улучшением состояния периферических нервных волокон, относящихся к соматосенсорной системе.

При интенсивности боли до 3 баллов можно использовать инфузии АЛК, которая хотя и более медленно, чем антиконвульсанты и антидепрессанты, уменьшает выраженность боли, но делает это весьма надежно

В последнее время было выявлено, что АЛК может модулировать Т-тип кальциевых каналов, что изменяет болевую импульсацию [39]. В том случае, если интенсивность боли при ДПН превышает 3 балла по визуально-аналоговой шкале, целесообразно одновременно с АЛК подключать к лечению стандартную терапию невропатической боли – антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин). При интенсивности боли до 3 баллов можно использовать инфузии АЛК, которая хотя и более медленно, чем

антиконвульсанты и антидепрессанты, уменьшает выраженность боли, но делает это весьма надежно.

Разработка патогенетической терапии диабетической полиневропатии остается в центре внимания ученых и клиницистов. За последние годы проведены многочисленные РКИ оценки эффективности при лечении ДПН для таких лекарственных препаратов, как пептиды (гемо-

дериват бычьей крови депротенизированный), ацетил-L-карнитин, ингибиторы альдозоредуктазы (ранирестат, эпалрестат), фенофибрат. Вместе с тем эффективность лечения диабетической полиневропатии АЛК остается к настоящему моменту времени наиболее доказанной, что делает препараты АЛК ключевыми при лечении ДПН в стационаре (инфузии) и амбулаторно (таблетки).



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; 27:1047–1053.
2. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – Vol. 87. – P. 4–14.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 130 с./Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. M.: Meditsina, 2000. 130 p.
4. Строчков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // *Русский медицинский журнал.* – 1998. – № 12. – С. 797–801./Strokov I.A., Ametov A.S., Kozlova N.A., Galeev I.V. Clinics of diabetic neuropathy// *Rusky Meditsinsky Journal.* – 1998. – No.12. – P.797-801.
5. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полиневропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести.* – 2001. – Том 6. – № 1. – С. 35–40./Ametov A.S., Strokov I.A. Diabetic polyneuropathy: present and future// *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti.* – 2001. – Volume 6. – P. 35-40.
6. 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. – Jun13.6.CD007543.
7. 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.
8. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина. – 1981. – 220 с./Prikhozhan V.M. Nervous system lesion at diabetes mellitus. M.: Meditsina. – 1981. – 220 p.
9. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes.* – 1997. – Vol.46 (Suppl.2) – P.S31-S-37.
10. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P. 813–820.
11. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nature Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1-6.
12. 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 – стр.345–348./Zotova E.V., Chistyakov D.A., Savostyanov K.V. et al. Study of association of polymorphous markers Ala (-9) Val of SOD2 gene and Arg213Gly of SOD3 gene with diabetic polyneuropathy in Type 1 diabetes mellitus patients// *Molekulyarnaya Biologia.* – 2003 – No. 3 – p. 345–348.
13. Strokov 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. – P. 375–379.
14. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can J Physiol Pharmacol.* 2015. – 93 (12). – P. 1021–1027.
15. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – 15(18). – P. 2721–2731.
16. Бреговский В.В., Храминин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2015. – 9. – № 1. – С. 60-68./Bregovsky V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Y. et al. Diabetic distal polyneuropathy: review of modern recommendations// *Annaly klinicheskoy I Experimentalnoy Nevrologii.* – 2015. – V.9. – P.60-68.
17. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липовой кислотой // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* – 2015. – № 32 (3). – С. 40-46./Strokov I.A., Fokina A.S., Golovacheva V.A. Is it necessary to treat diabetic polyneuropathy by alpha-lipoic acid// *Effectivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya I Psichiatria.* – 2015. – No. 32 (3). – P. 40-46/
18. Reed L.J. Multienzyme complex // *Acc Chem Res.* – 1974. – Vol. 7. – P. 40–46.
19. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic Biol Med.* – 1995. – Vol. 19. – P. 227–250.
20. 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. – P. 1160–1167.
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. – P. 1006–1015.
22. Строчков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюлл эксперимент биол и медиц.* – 2000. – Т. 130. – № 10. – С. 437–441./Strokov I.A., Manukhina E.B., Bakhtina L.Y. et al. State of endogenous protector systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: antioxidant therapy effect// *Bull Experiment Biol I Medits.* – 2000. – Vol.130. – No. 10 – P. 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. – P. 1495–1500.
24. Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1310–1316.
25. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1425–1433.
26. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp.Clin. Endocrinol Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
27. Аметов А.С., Строчков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. // *Фарма-тека.* – 2004. – № 11(88). – С. 69–73./Ametov A.S., Strokov I.A., Barinov A.N. et al. Alpha-lipoic acid in therapy of symptomatic diabetic polyneuropathy: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial// *Farmateka.* – 2004. – No. 11 (88). – P.69–73.
28. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – No. 3. – P. 770–776/
29. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat Endocrinol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 1–17.
30. 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.
31. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp.Clin. Endocrinol Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
32. 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 14th Annual Scientific Meeting of the DFG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5 – 2004 – P. 195.*
33. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 2365–2370.
34. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial // *Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.*
35. 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; 33(10): 2285–2293.
36. Ibrahimovic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment // *Med Arch.* – 2013. – 67 (1). – P. 7–9.
37. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // *The Netherlands J Medicine.* – 2010. – Vol. 68(4). – P. 158–162.
38. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Endocrinology.* – 2012. ID 456279. 8 pages. doi:10.1155/2012/456279.
39. Woo Y.L., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway // *J Neurosci.* – 2009. – Vol. 29 (30). – P. 9500–9509.
40. K.J. Ruhnau et al. Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab. Med.* – 1999. – Vol. 16. – P.1040–1043.
41. <http://int.imshealth.com/>