



Здоров'я нації - добробут держави

ф армакоТерапия

научно-практический журнал для врачей

2 (15) 2010

Липоевая кислота улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

По материалам В.В. Heinisch, M. Francesconi, F. Mittermayer, G. Schaller, G. Gouya, M. Wolzt, J. Pleiner. «Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial» (Eur J Clin Invest 2010; 40 (2): 148–154)

Сахарный диабет (СД) 2 типа ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Частота инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений кардиоваскулярной патологии равняется таковой у больных без СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Поэтому применение фармакотерапии и изменение образа жизни являются обязательными в первичной профилактике кардиоваскулярной патологии у лиц с СД.

Ранние и обратимые функциональные нарушения сосудов могут быть выявлены у пациентов с СД еще до проявления структурных нарушений. В поддержании нормальной физиологической функции сосудов важную роль играет эндотелий. Сосудистый эндотелий регулирует тонус сосудов, адгезию лейкоцитов, активацию тромбов и ремоделирование сосудов с помощью таких вазоактивных веществ, как оксид азота, простаглицлин и эндотелин.

В исследованиях *in vitro* и на животных показаны антиоксидантные свойства α -липоевой кислоты (ЛК). ЛК вырабатывается в клетках в небольшом количестве и функционирует как коэнзим в составе комплексов

митохондриальных ферментов пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы. У пациентов с СД применение ЛК приводит к снижению повышенных маркеров оксидативного стресса. Помимо уменьшения оксидативного стресса, ЛК может влиять на эндотелиальную функцию и через другие механизмы. У больных с СД 2 типа системные инфузии ЛК приводят к быстрому улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, как полагают, вследствие восстановления биологической активности оксида азота. Тем не менее, данных о влиянии ЛК на функцию сосудов при продолжительном лечении у пациентов с СД 2 типа очень мало.

Исследователи из Медицинского университета Вены и Центра реабилитации Алланда (Австрия) В.В. Heinisch et al. поставили целью изучить, влияет ли внутривенное введение ЛК на протяжении 3 недель на реактивность сосудов предплечья на ацетилхолин и глицерола тринитрат у пациентов с СД 2 типа.

Методы исследования

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было включено 30 пациентов в возрасте старше 40 лет, с индексом массы тела более 25 и СД

Таблица. Характеристики пациентов, получающих α -липовую кислоту или плацебо, до начала исследования и после 2 недель терапии

Показатели	α -Липовая кислота (n = 15)		Плацебо (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, годы	55 \pm 8		56 \pm 6	
ИМТ, кг/м ²	29,7 \pm 2,5		31,0 \pm 1,8	
САД, мм рт. ст.	140 \pm 14	129 \pm 13	151 \pm 14	133 \pm 17*
ДАД, мм рт. ст.	82 \pm 8	70 \pm 8*	85 \pm 9	65 \pm 9*
ЧСС, ударов в минуту	79 \pm 10	64 \pm 9*	77 \pm 11,6	60 \pm 10*
HbA _{1c} , %	7,3 \pm 1,5	6,9 \pm 1,3*	7,5 \pm 1,1	6,9 \pm 0,9*
Общий ХС, мг/дл	210 \pm 54	160 \pm 36*	208 \pm 44	176 \pm 45*
ХС ЛПВП, мг/дл	52 \pm 16	49 \pm 11	52 \pm 13,2	47 \pm 13
ХС ЛПНП, мг/дл	115 \pm 39	82 \pm 33*	121 \pm 42	103 \pm 42
Триглицериды, мг/дл	205 \pm 132	160 \pm 145*	177 \pm 87	128 \pm 47*
Креатинин, мг/дл	0,91 \pm 0,19	–	0,86 \pm 0,16	–

* $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения (по результатам теста согласованных пар Уилкоксона).

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

2 типа (таблица). Больные получали сахароснижающие препараты, инсулин или комбинированную терапию. Также проводилась фармакотерапия сопутствующих заболеваний при наличии таковых. Пациенты были рандомизированы на получение инфузии ЛК в дозе 600 мг на протяжении 30 мин (n = 15) или плацебо (физиологического раствора) (n = 15). Плацебо и ЛК вводились утром во 2-22 дни исследования. Измерение кровотока сосудов предплечья (плетизмография) проводилось до начала и после проведения терапии ЛК/плацебо (соответственно на 1 и 23 день исследования). Кумулятивные дозы ацетилхолина (25, 50, 100 нмоль/мин) и глицерола тринитрата (4, 8, 16 нмоль/мин) вводились путем внутриартериальной инфузии.

Результаты исследования

Группы пациентов были сравнимы по исходным данным (таблица). Показатели системной гемодинамики, профиля липидов и HbA_{1c} улучшились в обеих группах лечения (таблица). Схема лечения СД и сопутствующих заболеваний не менялась на протяжении исследования.

Эндотелий-зависимая вазодилатация

Ацетилхолин приводил к дозозависимой вазодилатации, которая была сходной между группами в начале исследования и не изменялась в группе, получающей плацебо ($p = 0,18$) (рис. 1). Наоборот, реактивность сосудов предплечья к ацетилхолину значительно повысилась пациентов, получающих ЛК ($p = 0,00003$). Разница между группами на 23 день исследования была достоверной ($p = 0,037$).

Эндотелий-независимая вазодилатация

Вазодилатация при воздействии глицерола тринитрата была дозозависимой и не отличалась между группами

в начале исследования. Реактивность сосудов не изменялась после получения плацебо и ЛК (рис. 2).

Побочные реакции

Во время исследования не было отмечено каких-либо побочных эффектов. Внутривенное введение ЛК хорошо переносилось всеми пациентами.

Обсуждение результатов

ЛК является натуральным веществом, обладающим мощной способностью акцептировать свободные радикалы. Инкубация эндотелиальных клеток с ЛК защищает клетки от оксидативного стресса, индуцированного высокими дозами глюкозы, и сохраняет клеточные механизмы антиоксидантной защиты. На модели животных с СД был показан благоприятный эффект ЛК на сосудистую и эндотелиальную функции. ЛК и ее восстановленная форма (дигидролипоевая кислота) взаимодействуют с различными активными формами кислорода: супероксидными, гидроксильными, перекисными радикалами, хлорноватистой кислотой и атомарным кислородом. Помимо этого ЛК и дигидролипоевая кислота способны восстанавливать другие антиоксиданты: аскорбиновую кислоту, глутатион, убинол-10 и (посредством непрямого воздействия) витамин Е. У пациентов с СД пероральный прием ЛК приводил к снижению оксидативного стресса, который оценивали измерением уровня гидропероксидов липидов крови (M. Stevens et al., 2000). У больных с нарушенной толерантностью к глюкозе краткосрочный прием ЛК в дозе 300 мг оказывал благоприятное влияние на функцию эндотелия (G. Xiang et al., 2008).

В работе В.В. Heinisch et al. продемонстрировано, что внутривенное введение ЛК на протяжении 21 дня улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов предплечья у лиц с СД 2 типа. Судить о механизмах указанного улучшения функции сосудов по полученным результатам не представляется возможным. Однако ввиду отсутствия эффектов на эндотелий-зависимую вазодилатацию можно предположить, что улучшение вазодилатации происходило вследствие увеличения биологической активности оксида азота под влиянием ацетилхолина.

Известно, что ЛК может защищать оксид азота от инактивации свободными радикалами. У пациентов с СД внутриартериальное введение ЛК (0,2 мМ) улучшало опосредованную оксидом азота реактивность сосудов предплечья, чего не отмечалось у пациентов контрольной группы. Подобный эффект наблюдался при использовании аскорбиновой кислоты (10 мМ) (D. Heitzer et al., 2001). Кроме того, однократное внутривенное введение ЛК в дозе 300 мг ослабляло вредное влияние нагрузки глюкозой на поток-опосредованное

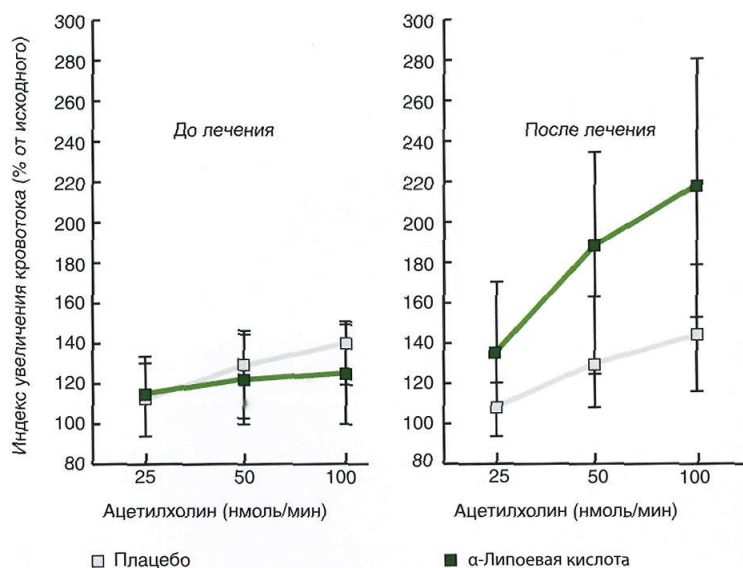


Рисунок 1. Индекс увеличения кровотока в сосудах предплечья в ответ на внутриартериальное введение ацетилхолина у пациентов, получающих α-липоевую кислоту или плацебо

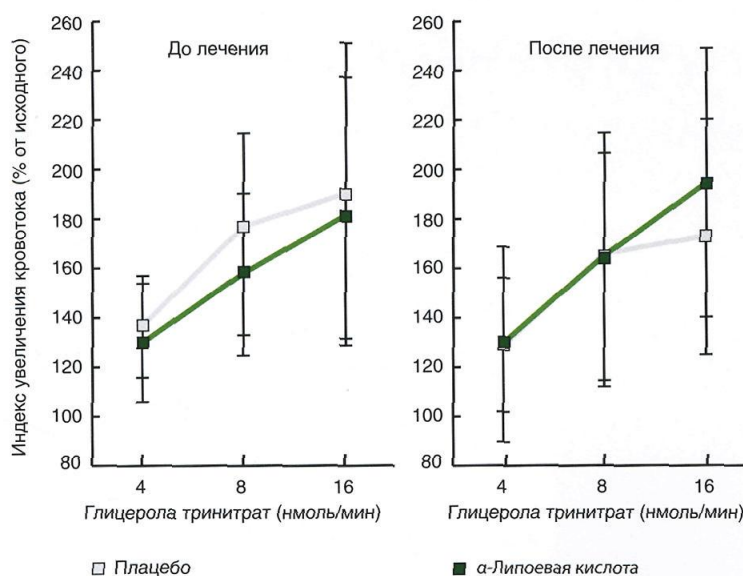


Рисунок 2. Индекс увеличения кровотока в сосудах предплечья в ответ на внутриартериальное введение глицерола тринитрата у пациентов, получающих α-липоевую кислоту или плацебо

расширение плечевой артерии у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. В то же время эндотелий-независимая реактивность не изменялась. Результаты В.В. Heinisch et al. согласуются с данными о влиянии декслипотамма (тротаминовой соли R(+)-ЛК) на эндотелиальную функцию у пациентов с СД 2 типа. Поток-опосредованное расширение плечевой артерии достоверно увеличивалось после 4 недель лечения декслипотаммом; этот эффект был более выражен у лиц с плохим метаболическим контролем (S. Vossler et al., 2007).

Кроме влияния на активность оксида азота, к потенциальным механизмам благоприятного воздействия ЛК можно отнести индукцию эндогенных антиоксидантов, угнетение NF-κB и металлопротеиназы-9, стимуляцию экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1. ЛК также улучшает зависимое от возраста снижение фосфорилирования синтазы азота и ингибирует апоптоз клеток эндотелия.

В исследовании В.В. Heinisch et al. обнаружено, что концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности была снижена в группе, получающей ЛК. Несмотря на то, что в этой группе было больше пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, эффект такого лечения маловероятен, поскольку он был стабильным как минимум за 3 месяца до начала исследования и не изменялся во время его проведения. Поэтому можно предположить, что ЛК способна влиять на концентрацию холестерина низкой плотности. Экспериментальные и клинические исследования показали снижение окисленных липопротеинов низкой плотности под влиянием ЛК (A. Sabharwal et al., 2008; V. Gianturco et al., 2009).

Показатели гемодинамики и метаболического контроля были улучшены у всех пациентов под влиянием изменения образа жизни; результат наблюдался спустя 2 недели применения этой немедикаментозной стратегии. Кроме того, в обеих группах улучшились показатели артериального давления и профиля липидов. Вместе с тем, достоверное улучшение реактивности сосудов предплечья наблюдалось только в группе, получающей ЛК. Таким образом, ЛК оказывает дополнительный позитивный эффект наряду с изменением образа жизни.

Выводы

У пациентов с СД 2 типа внутривенное введение α-липоевой кислоты улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов предплечья, в то время как эндотелий-независимая вазодилатация (вазомоторная функция) остается неизменной. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые смогут расширить понимание роли α-липоевой кислоты в профилактике заболеваний сосудов.

Реферативный обзор подготовила Наталья Ткаченко