

Профилактика и лечение сосудистой патологии у больных с сахарным диабетом: роль альфа-липоевой кислоты

В настоящее время возрастающая заболеваемость сахарным диабетом (СД) коррелирует с увеличением распространенности сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одной из причин этого является тесная связь вышеперечисленных нозологий. Со времен, когда по данным масштабных эпидемиологических исследований (MRFIT) СД был определен как один из основных факторов риска сосудистых заболеваний, данное утверждение не потеряло актуальности. Современные руководства рассматривают СД 1-го и 2-го типа как эквивалент риска развития ишемической болезни сердца – ИБС (J. Perk et al., 2012). Инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов являются причиной значительно более высокой заболеваемости и смертности у пациентов с СД, чем классическая диабетическая триада – нефропатия, нейропатия и ретинопатия.

Гипергликемия является основным фактором, определяющим выраженность структурных, функциональных и биохимических нарушений, наблюдаемых в крупных и мелких кровеносных сосудах различных органов и систем. В последнее время все больше внимания уделяется оксидативному стрессу как патогене-

тическому звену поражения органов и тканей при гипергликемии.

Оксидативный стресс возникает при нарушении баланса между образованием продуктов окисления и возможностью антиоксидантных систем организма нейтрализовать их. Доказано увеличение образования реактивных форм кислорода у пациентов с СД, причиной которого может служить аутоокисление глюкозы, а также образование супероксида в митохондриях клеток эндотелия (W.I. Sivitz). Индуцированный гипергликемией оксидативный стресс приводит к активации поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы, воспалению и эндотелиальной дисфункции, которая играет ключевую роль в развитии диабетических ангиопатий. Реактивные формы кислорода также тормозят активность антиатеросклеротических ферментных систем. А поскольку сосудистый компонент играет также важную роль в этиологии диабетической нейропатии, увеличение окислительного стресса было выдвинуто в качестве общей гипотезы развития диабетических осложнений. **Таким образом, более глубокое изучение и понимание влияния баланса оксидантных – антиоксидантных систем на макро- и микроциркуляторные нарушения**

может привести к формированию новых терапевтических подходов к лечению уже имеющейся цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД (D.M. Arrick). Более того, предотвращение окислительного стресса у больных СД, по мнению многих исследователей, является первичной профилактикой развития сосудистых заболеваний и нейропатии (M.A. Yorek, 2014).

Упомянутая выше унифицированная теория влияния оксидативного стресса на начало, прогрессирование и последствия сосудистых осложнений при СД подстегнула интерес к использованию антиоксидантов, включение которых в схемы терапии больных СД патогенетически обосновано и потенциально может улучшить прогноз в плане сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Однако каждый пациент с СД постоянно принимает ряд препаратов, действие которых направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, а также других лекарственных средств, прием которых обусловлен осложнениями основного заболевания (диабетическая нейропатия и т.п.) и сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, дислипидемия и т.д.). Таким образом, с целью избежать полипрагмазии и дополнительных затрат на лечение препаратами выбора становятся лекарственные средства, оказывающие сразу несколько эффектов, в том числе антиоксидантный. Классическим примером служит альфа-липоевая кислота (АЛК).

Роль АЛК в лечении диабетической нейропатии хорошо известна. Еще в 1990-х годах проведены основополагающие исследования эффективности и безопасности АЛК для лечения диабетической нейропатии с соблюдением требований доказательной медицины. Можно сказать, что АЛК стала «золотым стандартом» в лечении диабетической нейропатии. Учитывая многообразие ее эффектов, исследователи и клиницисты активно обращают внимание на использование АЛК при сосудистой патологии.

У пациентов с СД 2-го типа в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании пероральный прием 600 мг АЛК в течение 21 дня достоверно ($p < 0,05$) повышал ацетилхолинзависимую вазодилатацию (В.В. Heinisch et al., 2001), что свидетельствует об улучшении функции эндотелия. Впоследствии С.Д. McMaskin и соавторы (2007) отметили уменьшение систолического артериального давления (САД) в среднем на 9 мм рт.ст. у пациентов с ИБС (возраст старше 55 лет) после 8-недельного курса лечения препаратами карнитина и АЛК. Авторами был сделан вывод, что данный эффект может быть следствием влияния улучшения митохондриальной функции и уменьшения резистентности к инсулину под действием данных препаратов.

В рамках исследования QUALITY в 2011 году S.T. Rahmah и соавторы изучали эффективность добавления АЛК в дозе 600 мг в сутки к ингибитору АПФ (квинаприл, 40 мг) у 40 пациентов с СД и артериальной гипертензией I ст. Исследование было 8-недельным двойным слепым рандомизированным, критериями оценки были улучшение АД, эндотелиальной

функции и протеинурии. Измерения включали мониторинг АД, эндотелий-зависимого поток-опосредованного расширения плечевой артерии (FMD) и 24-часового анализа мочи на альбумин. Результаты показали 53% уменьшение количества альбумина в моче в группе АЛК по сравнению с 30% в контрольной группе ($p < 0,05$) и 116% увеличение FMD по сравнению с 58% в контрольной группе ($p < 0,05$). Систолическое и диастолическое артериальное давление (ДАД) достоверно уменьшилось в обеих группах по сравнению с исходным уровнем. Полученные результаты свидетельствуют, что **АЛК способна потенцировать эффект ингибиторов АПФ, улучшать функцию эндотелия и уменьшать протеинурию.**

Механизмы, благодаря которым АЛК реализует свое антиоксидантное действие и оказывает все вышеперечисленные эффекты, продолжают быть объектом исследования. Так, внутривенное введение 600 мг АЛК пациентам с острым коронарным синдромом ($n=63$) достоверно по сравнению с группой плацебо увеличивало активность альдегиддегидрогеназы-2 – одного из основных ферментов антиоксидантной системы организма, подтверждая тем самым свойство препарата уменьшать оксидативный стресс (R.-J. Li et al., 2011).

S.K. Hegazy и соавторы (2013) в рандомизированном клиническом исследовании изучали влияние 300 мг АЛК два раза в сутки на улучшение бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с СД 1-го типа ($n=30$). Пациенты в группе АЛК имели достоверно более высокие показатели пикового систолического растяжения миокарда и соотношения раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, что коррелировало с лучшими биохимическими показателями (уменьшение уровней фактора некроза опухоли альфа [ФНО- α], тропонина I и повышение уровня глутатиона).

Все вышеперечисленное свидетельствует в пользу кардиопротекторных свойств АЛК и огромного ее потенциала в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД.

Многообещающие результаты использования АЛК получены в экспериментах на животных моделях. Показана ее способность улучшать сосудистый комплаенс и уменьшать кальцификацию сосудов в зоне меди в модели эластокальциноза (E. Bassi et al., 2013). Таким образом, еще раз подтверждается теория об участии оксидативного стресса и воспаления в патогенезе склерозирования сосудов и способность антиоксидантов замедлять этот процесс. В 2008 году M. Dudek с соавторами в экспериментах на животных моделях было показано, что комбинация АЛК и глицеролтринитрата (нитроглицерина) может эффективно противодействовать толерантности к последнему. Эти же авторы в 2011 году оценивали сердечно-сосудистые эффекты АЛК в моделях ишемии-реперфузии. Целью данного исследования было изучение способности АЛК предотвращать возникновение пост-реперфузионных аритмий, влияя на АТФ-чувствительные калиевые каналы (КАТФ-каналы). АЛК достоверно улучшала сердечную функцию после

реперфузии, при этом повышался уровень сульфатов. Это позволяет предположить, что **положительные эффекты АЛК на сердечно-сосудистую систему связаны не только с ее антиоксидантным действием и влиянием на активность таких ферментов, как альдегиддегидрогеназа-2, как это было предложено ранее, но и способностью влиять на КАТФ каналы.** Вполне возможно, что это косвенное воздействие, связанное с изменениями количества сульфатов под влиянием АЛК.

Способность АЛК повышать уровень внутриклеточного глутатиона – одного из важнейших природных антиоксидантов организма, давно обратила на себя внимание исследователей, давая возможность предположить потенциальную эффективность АЛК при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). Гипотеза о возможных нейропротекторных свойствах АЛК, высказанная еще в 1990-х годах, была в дальнейшем подтверждена в ряде экспериментальных работ на различных животных моделях повреждения головного мозга. Среди последних исследований – АЛК значительно уменьшала объем зоны инфаркта ($p=0,002$), смертность ($p=0,005$) и общий неврологический дефицит ($p=0,001$) в модели ишемии–реперфузии в бассейне средней мозговой артерии крыс (доклад К. Choi на Международной конференции по инсульту, 2014). В другом исследовании в модели черепно-мозговой травмы (В. Rosamonde et al., 2012) изучались выживаемость клеток, пролиферация, глиогенез и ангиогенез в травмированной области. Стимулируя синтез глутатиона, АЛК снижала гибель клеток, стимулировала ангиогенез и уменьшала образование глиальных рубцов.

Изучение возможностей АЛК в клинической практике лечения острых нарушений мозгового кровообращения проводили на базе кафедры неврологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета (А.Б. Гехт, 2002). Препарат АЛК изучали как антиоксидант для адьювантного лечения больных в восстановительный период инсульта (перорально по 300 мг 2 раза в сутки или внутривенно капельно по 600 мг в сутки с последующим переходом на пероральный прием в течение 16 недель). В результате у пациентов, получавших наряду с традиционным лечением инсульта АЛК, через 16 недель наблюдения прирост баллов по оценочной шкале был существенно выше, чем в группе сравнения. Э.Ю. Соловьева и соавторы в 2008 году провели исследование применения АЛК в суточной дозе 300 мг раствора путем внутривенного капельного введения в течение 14 суток у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ). В задачи исследования входила оценка динамики основных клинических синдромов ХИМ и количественное определение показателей оксидативного стресса. По завершении курса лечения выявлено статистически значимое уменьшение как субъективных, так и объективных симптомов ХИМ, более выраженное в группе АЛК по сравнению с группой контроля.

Группами сравнения в обоих случаях выступали пациенты, получающие необходимую базовую терапию

без АЛК. К сожалению, ни в одном из указанных исследований большие СД, принимающие участие в исследованиях, не были выделены в отдельную подгруппу для оценки. Однако полученные результаты дают возможность косвенно предположить, что антиоксидантные свойства АЛК могут способствовать профилактике и лечению цереброваскулярных заболеваний у больных СД, и необходимо дальнейшее углубленное изучение этого вопроса.

Все изложенное свидетельствует в пользу того, что **АЛК не теряет своих позиций в схемах лечения больных СД. Более того, терапевтический потенциал препарата раскрыт не полностью и не ограничивается диабетической нейропатией, так как есть убедительные доводы в пользу того, что применение препаратов АЛК способствует также профилактике и лечению сосудистых осложнений и потенциально уменьшает риск заболеваемости и смертности вследствие сосудистых событий.**

Мы говорим об альфа-липоевой кислоте как о действующем веществе в целом. Однако для применения полученной информации в повседневной работе практикующему врачу необходимо, в первую очередь, доверять самому препарату, чтобы, назначая его, быть уверенным в том, что терапевтический эффект оправдает ожидания. ЭСПА-ЛИПОН, будучи одним из первых зарегистрированных в Украине препаратов АЛК, полностью соответствует этому критерию, поскольку за прошедшие годы успел рекомендовать себя как надежное и проверенное средство и заслужить немалый кредит доверия врачей разных специальностей – эндокринологов, неврологов, кардиологов и пр.

В Украине накоплен немалый положительный опыт применения препарата ЭСПА-ЛИПОН, но данные отечественных исследований в этой статье намеренно не приводятся, потому что они и так известны большинству вследствие коллегиального обмена опытом. Кроме того, у многих есть и личный опыт применения данного препарата, который обычно важнее для клинициста. Так, несмотря на наличие общепризнанных рекомендуемых схем лечения (10–20 внутривенных капельных инъекций с последующим переходом на таблетированную форму), лечащий врач оставляет за собой право индивидуального подбора курса лечения и доз для каждого конкретного пациента, с учетом клинической ситуации, личного опыта, условий (амбулатория, стационар) и пожеланий пациента. ЭСПА-ЛИПОН дает такую возможность, поскольку имеет несколько форм выпуска (ампулы 300 и 600 мг, таблетки 600 мг).

Таблетированная форма выпуска препарата ЭСПА-ЛИПОН удобна для врачей общей практики, часто не имеющих возможности начать курс терапии АЛК, необходимый пациенту, с внутривенного введения. В таких случаях оптимальным решением будет начинать с приема 1200–1800 мг препарата ЭСПА-ЛИПОН (2–3 таблетки) в течение 14–21 дня с последующим переходом на 600 мг до конца курса (1–3 месяца в зависимости от тяжести состояния больного). В связи с тем, что для АЛК характерен

эффект первого прохождения через печень, биодоступность ее пероральной формы выпуска меньше, нежели парентеральной, – 600 мг АЛК в растворе для инъекций соответствует 1200–1800 мг в таблетках. Этим обусловлены более высокие дозы препарата, необходимые для начала терапии таблетированными формами. Однако хорошая переносимость 1200 мг и 1800 мг препарата ЭСПА-ЛИПОН дает возможность врачу не беспокоиться о возможных побочных эффектах от назначения этих дозировок.

Часто в своей практике клиницист сталкивается с тяжелыми и запущенными формами заболевания, и для получения ожидаемого терапевтического эффекта и его закрепления курс терапии нужно продлевать до 3 месяцев и регулярно повторять. К сожалению, учитывая ограниченные финансовые возможности пациентов, врачу иногда приходится жертвовать качеством препаратов, назначая более дешевые аналоги или даже исключать необходимый препарат из общей схемы лечения. Применение препарата

ЭСПА-ЛИПОН дает возможность клиницисту избежать этого выбора. Будучи качественным немецким препаратом, который производится с соблюдением всех стандартов, ЭСПА-ЛИПОН отличается, тем не менее, конкурентной стоимостью, которая полностью оправдывает себя с учетом широкого спектра его терапевтических возможностей.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что ЭСПА-ЛИПОН, уменьшая оксидативный стресс, способствует профилактике и лечению сосудистых осложнений и потенциально уменьшает риск заболеваемости и смертности вследствие сосудистых событий. Это еще один довод в пользу препарата ЭСПА-ЛИПОН, который и так уже является препаратом выбора для лечения пациентов с сахарным диабетом.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лариса Калашик

ⓐ

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. ЭСПА-ЛИПОН® ин'сц. 600, ЭСПА-ЛИПОН® ин'сц. 300, ЭСПА-ЛИПОН® ин'сц. 600, ЭСПА-ЛИПОН® ин'сц. 600, ЭСПА-ЛИПОН® ин'сц. 600, Р.П. МОЗ України, № ІА/4179/02/01, № ІА/4179/02/02 від 28.01.2011 Р. № ІА/4179/01/02 від 14.02.2011 Р. Склад: лікарський препарат Еспа-ліпон® ін'сц. 600 (12 мл) містить 377 мг кислоти ліпоївої в тригліцеридній формі солі; 1 ампула препарату Еспа-ліпон® ін'сц. 600 (12 мл) містить 377 мг кислоти ліпоївої в тригліцеридній формі солі; 1 таблетка містить 600 мг кислоти ліпоївої в тригліцеридній формі солі; 1 таблетка містить 300 мг кислоти ліпоївої в тригліцеридній формі солі. Розчин для ін'єкцій: Таблетки, акрилі болюсони, виробник: Хіміквін Фармацевтична ГМОХ, Фарида Вергінероде ГМОХ, Німеччина, Фармакологічна група: Засоби, що впливають на травну систему / Гіперосмолітичні препарати. Показання для застосування: порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. Протипоказання: Підвищена чутливість до ліпоївої кислоти або до одного з інших компонентів препарату. Побічні ефекти: З боку травного тракту: в окремих випадках при швидкій інфузійно-венній ін'єкції спостерігаються нудота, блювота, що минають самостійно та інші. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: 05002, Київ, вул. П. Охрім'я, 117.

α - ліпоєва (тіоктова) кислота

еспа-ліпон

Ключ до життя



еспа-ліпон® ін'сц. 600
Для інфузійної терапії при діабетичній полінейропатії

еспа-ліпон® 600

НЕЙРОПРОТЕКТОР

АНТИОКСИДАНТ

ГЕПАТОПРОТЕКТОР

ДЕТОКСИКАНТ

ДЖЕРЕЛО
КЛІТИННОЇ ЕНЕРГІЇ



Цукровий діабет

- Чинить нейрозахисну дію ^(2,4,7,8)
- Покращує всі види чутливості ⁽¹⁻³⁾
- Прискорює проведення нервового імпульсу ^(1,11)
- Скорочує термін загоєння виразково-некротичних дефектів при синдромі діабетичної стопи ⁽³⁾
- Зменшує іритативно-більшовий синдром ^(7,8)
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень ^(1,2)
- Відновлює рівень АТФ та нормалізує рівень енергії в клітинах ^(5,7)
- Покращує автономну функцію серця ⁽¹¹⁾

(1) Ziegler D., Gross F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // Diabetes. 1993; 42: 292-4.
 (2) Пасковані Д.М. Патологія нервової системи при цукровому діабеті (зокрема нейропатологія) – М.: Медицина, 1981 – 296 с.
 (3) Лосан О.С., Сивко О.Е., Сабун В.М., Кігу Д.Г. Роль ліпоївої кислоти в лікуванні діабетичної полінейропатії // Вісник лікарів-діабетологів України. 2002. № 5-6. с. 96-102.
 (4) Ziegler D., Marshall M., Pethica et al. // Diabetologia. 1995; 38: 1405-1408.
 (5) Шабун А.В. Мультисистемний ефект альфа-ліпоївої (тіоктової) кислоти (еспа-ліпон) в лікуванні цукрового діабету // Вісник лікарів-діабетологів України. 2001. № 5. с. 45-54.
 (6) Volkwein J., Lohm J., Marzold L. et al. Alpha-Lipoic Acid in the treatment of diabetes // Free Radical Biology & Medicine. 1998. vol. 24, № 8, p. 1025-1039.

(7) Бабіченко М.М., Косачук Т.Р., Митрушин А.Р., Кучмишова С.М. Альфа-ліпоїва кислота в комплексній терапії діабетичної нейропатії // Клінічна фармакологія та терапія. 1995. № 7.
 (8) Зиганов Е.А. Применение альфа-липоевой кислоты для лечения периферической neuropathии // Фармацевт. атом. 2000. № 8. с. 22-24.
 (9) Косачук Т.Р., Сивко О.Е., Сивко Н.Г. и др. // Проблемы эндокринологии. 2000. т. 46, № 1, с. 3-7.
 (10) Кавиновский фармакологический / Под ред. В.В. Зинченко. – М.: Медицина, 1979, 600 с.
 (11) Albenkath H., Steinhilber G. G., Wagner H.M. et al. // Neurotoxicology, 1990. № 12, p. 819-822.

ⓐ