

# Применение $\alpha$ -липоевой кислоты у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и острым ишемическим инсультом

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска инсульта. У пожилых пациентов с СД риск инсульта в 2-4 раза выше, чем у лиц того же возраста без СД. Апоптоз нейронов при церебральной ишемии-реперфузии тесно связан с тяжестью окислительного стресса.  $\alpha$ -Липоевая кислота (АЛК) – один из наиболее мощных антиоксидантов, используемых в клинической практике. Доказано, что АЛК проявляет антиоксидантные свойства, связывает свободные радикалы и уменьшает выраженность окислительного стресса. Особенно эффективным оказалось применение АЛК при диабетической периферической нейропатии и диабетической нефропатии. Получены хорошие результаты при использовании АЛК также при травматическом поражении мозга, болезнях Альцгеймера и Паркинсона.

В описываемом в данной статье исследовании авторы применяли АЛК при лечении пациентов с СД и острым ишемическим инсультом. **Целью исследования** было определение влияния АЛК на уровень окислительного стресса, выраженность клинических симптомов, концентрацию глюкозы и липидов крови, функцию  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы.

## Пациенты и методы

### Пациенты

В исследование включено 90 пожилых пациентов с СД и таким осложнением, как острый ишемический инсульт, которые были госпитализированы в период с января 2010 года до декабря 2012 года. Все пациенты отвечали критериям диагностики диабета и ишемического инсульта. Среди больных было 49 мужчин и 41 женщина в возрасте 60-92 лет (средний возраст – 71,6 года). В 78 случаях диагноз СД был установлен ранее, длительность заболевания составляла от 10 мес. до 23 лет (средняя продолжительность – 9,7 года); в 12 случаях СД был выявлен впервые. Пациентам назначали также проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Результаты этих исследований во всех случаях подтвердили тромботический инсульт. Критериями исключения из исследования были тяжелые заболевания сердца, легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта и психические расстройства.

После рандомизации в группу АЛК вошло 46 пациентов, а в группу сравнения – 44 больных. Эти группы достоверно не отличались по таким показателям, как

соотношение полов, возраст, медицинский анамнез; показатели глюкозы крови, гликированного гемоглобина, липидов; артериальное давление; индекс массы тела; функционирование печени и почек; локализация и размер зоны инфаркта; клинические симптомы ( $p > 0,05$ ). Исследование одобрено местным комитетом по этическим вопросам и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

### Лечение

После госпитализации пациентам вводили инсулин для контроля сахара крови, а также соответствующие лекарственные средства, имеющие антиагрегантное действие и улучшающие циркуляцию. Согласно значениям профиля липидов и артериального давления пациентам требовалось также назначение препаратов для коррекции этих показателей. Исходя из задач исследования, пациентам было назначено следующее лечение. Группа АЛК получала внутривенно капельно 600 мг АЛК (в 250 мл 0,9% хлорида натрия) один раз в день в течение 3 недель подряд. Группа сравнения получала 3 г витамина С (в 250 мл 0,9% хлорида натрия) также внутривенно капельно один раз в день в течение 3 недель подряд.

### Исследуемые показатели

До и после лечения в плазме крови определяли уровень супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и малондиальдегида (МДА). Во время лечения проводили мониторинг общих показателей крови, содержания глюкозы, липидов, электролитов; артериального давления; массы тела; данных электрокардиографии (ЭКГ); показателей функционирования печени и почек. Также проводили мониторинг побочных реакций на применяемые препараты.

### Определение эффективности

Оценивая неврологический дефицит у пациентов с инсультом по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), определяли эффективность лечения:

- почти полное излечение: уменьшение количества баллов на 91-100%, пациент может возобновить работу;
- значительная эффективность: уменьшение количества баллов на 46-90%, пациент может частично позаботиться о повседневной жизни;

- эффективность: уменьшение количества баллов на 18-45%;
- отсутствие эффективности: уменьшение количества баллов на 0-17%;
- ухудшение: увеличение количества баллов.

### Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовали пакет программного обеспечения «SPSS16.0 software». Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения данных до и после лечения применяли парный t-критерий Стьюдента, для сравнения исследуемых групп – t-критерий, для сравнения распределения – критерий хи-квадрат.

## Результаты

### Индекс окислительного стресса

После лечения плазменные показатели СОД и ГП увеличились, в то время как МДА – снизились ( $p < 0,01$ ). Эти результаты были достоверно более выражены в группе АЛК, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

### Оценка неврологического дефицита

После лечения баллы по NIHSS уменьшились в обеих группах ( $p < 0,05$ ), но эти изменения были достоверно более выражены в группе АЛК, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

### Терапевтическая эффективность

В группе АЛК показатель общей эффективности (почти излечение + значительная эффективность + эффективность) составлял **89,1%**, а показатель наибольшей эффективности (почти излечение + значительная эффективность) – **73,9%**. В группе сравнения эти показатели соответственно составляли 70,5 и 38,6%. Различия в показателях общей эффективности и наибольшей эффективности были достоверны между группами ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

### Глюкоза и функции $\beta$ -клеток

На фоне получения одинаковых доз инсулина в обеих группах после терапии показатели содержания глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности по НОМА достоверно снизились, а показатели функции  $\beta$ -клеток по НОМА – повысились ( $p < 0,01$ ). При сравнении групп после лечения изменения были более выражены в группе АЛК ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

### Профиль липидов крови

На фоне применения одинаковых доз гиполипидемических средств у пациентов обеих групп показатели содержания триглицеридов, общего холестерина, холестерина липидов низкой плотности и свободных жирных кислот были достоверно ниже после лечения, чем до него ( $p < 0,01$ ). Эти показатели достоверно различались между группами после лечения ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

### Побочные реакции

У двух пациентов из группы АЛК наблюдалось легкое вздутие живота, которое спонтанно разрешилось через 1-2 дня. У всех пациентов на протяжении лечения показатели лейкоцитов, липидов крови, артериального давления, массы тела, ЭКГ, функционирования печени и почек, электролитов существенно не изменялись, и ни один пациент не выбыл из исследования.

### Обсуждение

У пожилых пациентов СД часто сопровождается развитием таких осложнений, как артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия, атеросклероз и другие патологии, возникающие на фоне гипергликемии. Эти факторы могут способствовать уменьшению способности эритроцитов к деформации, повышению клейкости тромбоцитов и интенсивности синтеза тромбосана  $B_2$ , снижению содержания простаглицлинов и утончению сосудистой стенки. Все это, в свою очередь, приводит к повышению вязкости крови, микроциркуляторным расстройствам и ишемическому инсульту. Частота рецидивов и смертности при СД, осложненном острым ишемическим инсультом, высока; прогноз для пациентов плохой. В нормальных условиях потребление кислорода тканями мозга составляет 25% от общего потребления кислорода. В клетках мозга содержится большое количество митохондрий – клеточных структур, особенно чувствительных к гипоксии. В условиях ишемии и гипоксии (то есть в случаях, когда острый инсульт развивается вследствие снижения или прекращения кровотока) митохондрии вырабатывают множество свободных радикалов. Свободные радикалы кислорода в избытке поступают в ишемизированную ткань, приводя к перекисному окислению ненасыщенных жирных кислот в составе клеточной мембраны. Как следствие, ее физиологические функции нарушаются, что приводит к структурным нарушениям и некрозу нейронов. Из этого следует, что **профилактика и лечение повреждений, возникающих в результате повышенной выработки свободных радикалов и перекисного окисления липидов в клетках мозга на этапе ишемии-реперфузии,**

Таблица 1. Показатели окислительного стресса до и после лечения

Группы		n	Супероксиддисмутаза, ед/мл	Глутатионпероксидаза, ед. активности	Малондиальдегид, нмоль/мл
Группа сравнения	До лечения	44	103,07 $\pm$ 26,85	107,50 $\pm$ 48,36	47,61 $\pm$ 23,54
	После лечения	44	118,46 $\pm$ 29,73*	126,31 $\pm$ 50,42*	40,84 $\pm$ 20,65*
Группа АЛК	До лечения	46	101,82 $\pm$ 27,21	105,89 $\pm$ 49,17	48,02 $\pm$ 24,19
	После лечения	46	135,49 $\pm$ 32,86**,**	154,10 $\pm$ 61,82**,**	27,63 $\pm$ 15,32**,**

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с показателями до лечения; \*\*\*  $p < 0,01$  по отношению к группе сравнения.

Таблица 2. Баллы по NIHSS до и после лечения

Группы	n	До лечения	После лечения
Группа сравнения	44	10,97 ± 4,62	7,29 ± 4,14*
Группа АЛК	46	11,31 ± 4,38	4,05 ± 3,21**

\* p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения;

\*\* p < 0,01 по отношению к группе сравнения.

являются чрезвычайно важными для улучшения прогноза заболевания.

АЛК является мощным антиоксидантом, обладающим способностью связывать кислородные свободные радикалы, регенерировать *in vivo* другие антиоксиданты, хелатировать ионы металлов, ингибировать реакции перекисного окисления липидов. Известно, что АЛК присутствует в цикле Кребса, улучшая ферментную активность  $K^+Na^+$ -АТФаз, и является необходимым элементом энергетического обмена. Обладая растворимостью в жирах и воде, АЛК способна проникать как в жир-, так и водорастворимые структуры клетки и осуществлять в них своих функции. Ввиду такого широкого спектра функций АЛК получила название «универсального

антиоксиданта». АЛК используется для лечения диабетической периферической нейропатии и диабетической нефропатии. В последнее время внимание клиницистов привлекает возможность применения АЛК для терапии заболеваний центральной нервной системы.

Результаты описываемого в данной статье исследования показали, что применение АЛК при лечении пациентов с СД, который осложнен острым ишемическим инсультом, может существенно повышать содержание СОД, ГП и снижать содержание МДА в плазме крови. Эти данные согласуются с результатами Z. Lappalainen et al. (2010). Активность СОД непрямо отображает способность организма элиминировать свободные радикалы кислорода. ГП – еще один важный антиоксидантный фермент, он катализирует распад  $H_2O_2$ , защищая таким образом клеточную мембрану. МДА – метаболит, возникающий при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот липидов клеточной мембраны под воздействием кислородных свободных радикалов. АЛК может уменьшать повреждение, наносимое свободными радикалами, путем повышения активности их захвата. Таким образом, АЛК защищает клетки от апоптоза, спровоцированного церебральной ишемией-

Таблица 3. Показатели эффективности лечения

Группы	n	ПИ	ЗЭ	Э	ЭО	У	ОЭ	НЭ
Группа сравнения	44	6 (13,6)	11 (25,0)	14 (31,8)	10 (22,3)	3 (6,8)	38,6	70,5
Группа АЛК	46	13 (28,6)	21 (43,5)	7 (15,2)	3 (6,5)	2 (6,5)	73,9*	89,1*

\* p < 0,01 по отношению к группе сравнения.

ПИ – почти излечение; ЗЭ – значительная эффективность: уменьшение количества баллов на 46-90%, пациент может частично позаботиться о повседневной жизни; Э – эффективность: уменьшение количества баллов на 18-45%; ЭО – эффективность отсутствует: уменьшение количества баллов на 0-17%; У – ухудшение: увеличение количества баллов; ОЭ – общая эффективность; НЭ – наибольшая эффективность.

Таблица 4. Показатели гликемии, инсулинорезистентности и функции β-клеток до и после лечения

Группы		n	Глюкоза натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 ч после нагрузки, ммоль/л	HbA1c, %	Инсулино-резистентность по НОМА	Функции β-клеток по НОМА
Группа сравнения	До лечения	44	15,2 ± 3,7	20,4 ± 6,5	14,2 ± 1,9	13,78 ± 7,45	149,31 ± 62,53
	После лечения	44	10,4 ± 1,5*	14,8 ± 3,3*	11,7 ± 1,0*	10,84 ± 3,75*	216,25 ± 98,73*
Группа АЛК	До лечения	46	16,1 ± 3,6	20,7 ± 6,6	14,6 ± 2,1	13,90 ± 7,62	150,74 ± 63,28
	После лечения	46	7,8 ± 0,9**	9,4 ± 2,1**	9,2 ± 0,8**	8,85 ± 3,04**	286,63 ± 103,49**

\* p < 0,01 по сравнению с показателями до лечения; \*\* p < 0,01 по отношению к группе сравнения.

Таблица 5. Показатели липидемии до и после лечения

Группы		n	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин липидов низкой плотности, ммоль/л	Свободные жирные кислоты, ммоль/л
Группа сравнения	До лечения	44	3,37 ± 1,56	7,35 ± 0,91	4,64 ± 1,86	0,72 ± 0,16
	После лечения	44	2,25 ± 0,98*	4,86 ± 0,78*	3,05 ± 0,98*	0,42 ± 0,11*
Группа АЛК	До лечения	46	3,54 ± 1,61	7,58 ± 0,94	4,71 ± 1,92	0,76 ± 0,21
	После лечения	46	1,47 ± 0,67**	3,75 ± 0,63**	2,36 ± 0,75**	0,34 ± 0,10**

\* p < 0,01 по сравнению с показателями до лечения; \*\* p < 0,05 по отношению к группе сравнения.

реперфузией. В представленном исследовании после применения АЛК баллы по NIHSS уменьшились, а клиническое состояние улучшилось. Это свидетельствует о том, что **АЛК может предотвращать повреждение клеток мозга, обусловленное избыточным воздействием свободных радикалов кислорода и перекисным окислением липидов, в период церебральной ишемии-реперфузии и таким образом улучшать метаболизм клеток мозга, способствовать уменьшению выраженности симптомов и восстановлению функций.** Эти наблюдения согласуются с данным N. Vallianou et al. (2009).

Результаты описанного исследования также показали, что на фоне получения эквивалентных доз инсулина у пациентов, принимающих АЛК, более выражено уменьшились показатели содержания глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки, а также гликированного гемоглобина, что указывает на существенный гипогликемический эффект АЛК. Такой же эффект отмечен и в работе S. Balkis Budin et al. (2009). Кроме того, после применения АЛК отмечено уменьшение содержания триглицеридов, общего холестерина, холестерина липидов низкой плотности и свободных жирных кислот. Это свидетельствует о важной роли АЛК в метаболизме липидов и подтверждается данными J.A. Butler et al. (2009). Также отмечено, что АЛК может существенно снижать показатель инсулинорезистентности и повышать показатель функционирования  $\beta$ -клеток. Эти данные отображают способность АЛК снижать гипергликемию и гиперлипидемию, улучшать функцию островковых  $\beta$ -клеток и уменьшать степень их повреждения при окислительном стрессе.

На протяжении всей терапии только у двух пациентов при применении АЛК наблюдалось легкое вздутие живота, которое спонтанно разрешилось через 1-2 дня. Ни у одного пациента в процессе лечения не было существенных изменений показателей лейкоцитов, липидов крови, артериального давления, массы тела, ЭКГ, функционирования печени и почек, электролитов. Полученные данные указывают на безопасность применения АЛК у пожилых пациентов.

Поскольку выборка в данном исследовании была относительно небольшой, ряд вопросов (оптимальная доза АЛК, длительность курса лечения и эффективность в пожилом возрасте) требуют дальнейшего изучения.


## Выводы

С учетом того, что доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции неуклонно возрастает, лечение таких больных становится все более актуальным вопросом в клинической практике. Фармакотерапия у пожилых пациентов требует особенной осторожности. Так, вследствие возрастных изменений количество и разнообразность побочных реакций при применении лекарственных препаратов существенно возрастают. С другой стороны, у пожилых людей возникают новые патологии/осложнения, которые требуют назначения дополнительной терапии. Поэтому во избежание полипрагмазии и нежелательных побочных реакций пожилым пациентам следует подбирать высокоэффективный препарат с широким спектром действия, побочные реакции на который при этом сводятся к минимуму.

При лечении пожилых пациентов с диабетом и таким осложнением, как острый ишемический инсульт, препаратом, который отвечает вышеупомянутым требованиям терапии гериатрических пациентов, является  $\alpha$ -липоевая кислота. В проведенном исследовании показано, что  $\alpha$ -липоевая кислота представляет собой мощный антиоксидант, что подтверждается и ранее опубликованными данными. Благодаря своей способности существенно снижать выраженность окислительного стресса,  $\alpha$ -липоевая кислота влияет на несколько звеньев патологического процесса: она оказывает гипогликемический и гиполипидемический эффект, улучшает функцию островковых  $\beta$ -клеток. На уровне клинических проявлений  $\alpha$ -липоевая кислота уменьшает выраженность симптомов неврологического дефицита и способствует более быстрой реабилитации пациентов. При этом частота побочных реакций при применении этого препарата чрезвычайно мала. Кроме того, эти побочные реакции были легкими, не причиняли существенно дискомфорта, не требовали сопутствующего лечения или отмены препарата.

Все вышесказанное позволяет рекомендовать  $\alpha$ -липоевую кислоту как препарат с очевидным лечебным эффектом и хорошим профилем безопасности в гериатрической практике, в частности для лечения пожилых пациентов с диабетом и острым ишемическим инсультом.

*Реферативный обзор подготовила Наталия Ткаченко по материалам:*

*Zhao L., Hu F.X.  $\alpha$ -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction (Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18 (23): 3715-9) *