

М.Б. Горобейко, к.м.н., Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, г. Киев

# α-Липоевая кислота в лечении диабетической нейропатии и других осложнений сахарного диабета: новые научные данные и многообещающие перспективы



М.Б. Горобейко

**В основе всех хронических осложнений сахарного диабета (СД), как микро-, так и макрососудистых, лежит гипергликемия, но их патогенез, как и патогенез самого СД, является многофакторным. Свой вклад вносят избыточная масса тела (жировой ткани), инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, артериальная гипертензия, а также сопутствующие им окислительный стресс и системный воспалительный ответ.**

По мере исследования транскрипционных факторов, влияющих на реализацию генетической информации, выясняются тонкие внутриклеточные механизмы развития СД и его осложнений. Дуэт гипергликемия — окислительный стресс нарушает сигнальные связи рецепторов на мембранах клеток с генетическим аппаратом ядра. Так, нарушения сигнального пути инсулина обуславливают развитие резистентности инсулинозависимых тканей к действию гормона, а также угнетение экспрессии генов синтеза инсулина, что приводит к снижению его секреции β-клетками (J.L. Evans, 2003; Y.C. Chang, 2010). Неэнзиматические реакции глюкозы с белками приводят к образованию вторичных гликированных продуктов, токсичных для особо чувствительных тканей-мишеней: сетчатки, эндотелия, почечных клубочков и нервных волокон.

Диабетическая нейропатия (ДН) является распространенным хроническим осложнением СД 1 и 2 типов. Болевая форма ДН существенно снижает качество жизни больных, а безболевая через нарушение иннервации и трофики органов и тканей создает условия для развития более серьезных последствий заболевания. При дистальной сенсомоторной полинейропатии снижение чувствительности кожи стоп предрасполагает к травматизации и способствует развитию синдрома диабетической стопы — главной причины нетравматических ампутаций нижних конечностей в мире. Нарушение иннервации сердца (автономная нейропатия) обуславливает склонность к нарушениям ритма и безболевым течением инфаркта миокарда, что повышает риск внезапной смерти.

Согласно метаболической теории в патогенезе ДН важную роль играет окислительный стресс нервных структур вследствие накопления недоокисленных метаболитов глюкозы. Сегодня известно, что гликированные протеины, как и избыток глюкозы, влияют на внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие по эпигенетическим связям параметры кровотока, толщину базальной мембраны, проницаемость капилляров, экспрессию синтазы оксида азота — универсального вазодилатора (U. Di Mario, 2001). Нарушения этих сигнальных путей лежат в основе диабетической микроангиопатии, которая, в свою очередь, приводит к нарушению трофики уязвимых тканей.

На практике важно учитывать взаимообусловленность сосудистого и нейропатического факторов в патогенезе осложнений СД. Не только изменения васкуляризации нервных структур (vasa nervorum) приводят к развитию полинейропатии, но и нарушения иннервации микрососудистого русла могут вызывать ухудшение микроциркуляции, например, посредством феномена артериоло-венозного шунтирования (M. Ellenberg, 1976). Скрытая ишемия тканей, которая развивается по указанным механизмам и определяется по критическому снижению парциального давления кислорода, является непосредственной причиной развития синдрома диабетической стопы и инвалидизации больных.

Учитывая роль гипергликемии в патогенезе ДН, контроль уровня глюкозы в крови является основным направлением в профилактике и лечении этого

осложнения. Однако только достижения и поддержания нормогликемии (что само по себе не так легко, особенно при СД 2 типа) недостаточно для полного регресса клинических проявлений ДН и патологических изменений в нервной системе. Требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно при нейропатической боли и парестезиях.

В унифицированном клиническом протоколе первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа», утвержденном приказом Министерства здравоохранения Украины от 21.12.2012 г. № 1118, названы только два средства патогенетической терапии ДН — α-липоевая кислота (АЛК) и антигипоксант животного происхождения Актовегин. Метаболические и антиоксидантные свойства АЛК известны уже несколько десятилетий. В качестве кофермента комплекса митохондриаль АЛК участвует в регуляции углеводного и энергетического обмена клеток, является одним из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты в организме человека. С развитием прикладных направлений генетики исследователи приближаются к расшифровке эпигеномного профиля действия АЛК.

### АЛК и сигнальные пути диабета: от генома клетки к терапевтическим эффектам

АЛК — витаминоподобный эндогенный антиоксидант и регулятор метаболизма. Являясь естественными биохимическими субстратами, АЛК и ее восстановленная форма — дигидролипоевая кислота (ДЛК) — принимают активное участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной, α-кетоглутаровой и других кетокислот; ингибируют глюконеогенез, кетогенез и гликирование белков; активируют процессы утилизации глюкозы, оказывая положительное корректирующее влияние на углеводный обмен (A. Goraca et al., 2011). С развитием прикладных направлений генетики стало больше известно о том, как эта молекула реализует свои полезные эффекты посредством регуляции сигнальных путей и транскрипции определенных генов, кодирующих ферменты и субстраты важных биохимических реакций.

АЛК участвует в инсулинозависимых метаболических путях утилизации глюкозы и синтеза гликогена. Правовращающий изомер АЛК (R-АЛК) способствует транслокации (переносу из цитозоля на клеточную мембрану) белков-транспортёров глюкозы GLUT1 и GLUT4 на мембраны адипоцитов и миоцитов скелетных мышц, что сопровождается повышением активности протеинов инсулинового сигнального пути — субстрата инсулиновых рецепторов 1 (IRS1), протеинкиназы В и др. (A. Bast, 2003). Исследователи не определились, являются ли эти эффекты АЛК полностью инсулинозависимыми, тем не менее такие свойства АЛК подтвердились в экспериментах на модели инсулинорезистентности (A.R. Smith, 2004).

Доказано, что АЛК ингибирует ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-κB), который в физиологических условиях присутствует в неактивной форме в цитозоле, а при гипергликемии и связанном с ней окислительном стрессе активируется и перемещается в ядро клетки, где индуцирует транскрипцию генов,

кодирующих молекулы воспаления и факторы сосудистой адгезии. В некоторых экспериментальных исследованиях АЛК продемонстрировала противовоспалительные свойства (Z. Ying, 2011; A. Zembron-Lacny, 2013).

Метаболические эффекты АЛК также связаны с 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой (АМРК). Этот многофункциональный протеин задействован во многих сигнальных путях, отвечающих за углеводный обмен, стрессовые реакции, клеточный цикл и старение. Активация АМРК через почку транскрипционных влияний приводит к угнетению синтеза ферментов глюконеогенеза, жирных кислот и к стимуляции путей продукции АТФ посредством утилизации избытка глюкозы и жирных кислот (G.R. Steinberg, 2009). Кроме того, АМРК стимулирует транслокацию GLUT4, и этот эффект не зависит от присутствия инсулина, что является важным альтернативным стимулом утилизации избытка глюкозы. Все перечисленные эффекты АМРК, обусловленные АЛК, способствуют снижению уровня глюкозы в крови и повышают чувствительность тканей к инсулину. На уровне гипоталамуса АМРК участвует в регуляции аппетита и расхода энергии. В экспериментальных исследованиях АЛК путем подавления гипоталамической АМРК вызывала аноректический эффект, что, возможно, способствует снижению массы тела (M.S. Kim, 2004; E.Y. Seo, 2012).

И наконец, благодаря наличию двух тиоловых групп в молекуле АЛК и ее восстановленная форма — ДЛК — являются мощными природными антиоксидантами со способностью захватывать многие реактивные соединения кислорода (B.C. Scott, 1994; L. Packer, 1995). Преимущество АЛК/ДЛК как антиоксидантов состоит в амплифильности молекул, то есть АЛК и ее восстановленная форма проявляют антиоксидантные свойства как на липидном слое клеточных мембран, так и в водно-гелевой среде цитозоля. АЛК/ДЛК также способны регенерировать (то есть восстанавливать из окисленных форм) другие антиоксиданты: витамины Е, С, ферменты системы глутатиона (M. Szelag, 2012). Их биосинтез зависит от доступности субстрата — цистеина. АЛК стимулирует образование цистеина из цистина, а также влияет на экспрессию генов, отвечающих за антиоксидантную защиту, посредством активации ядерного фактора Nrf2 (Y. Koriyama, 2013).

Все вышеперечисленные эпигенетические и метаболические эффекты АЛК (ингибирование NF-κB, перекисного окисления липидов, восстановление уровня глутатиона и других антиоксидантов) экспериментально подтверждены в отношении нервной ткани (M. Nagamatsu, 1995; K.K. Nickander, 1996; M.J. Stevens, 2000). АЛК повышает кровоснабжение, стимулирует утилизацию глюкозы и энергетический метаболизм в периферических нервах, что имеет прямое отношение к патогенетической терапии ДН. Под воздействием АЛК повышается скорость проведения нервных импульсов.

Таким образом, в свете результатов исследований последних лет АЛК представляется как молекула с мощным терапевтическим потенциалом, которая влияет на метаболический и сосудистый механизмы патогенеза осложнений СД.

### АЛК как лекарство: источники, метаболизм и безопасность

Эндогенная АЛК синтезируется в митохондриях клеток млекопитающих (преимущественно в печени) из октановой кислоты и аминокислоты цистеина под действием фермента митохондриальной синтазы АЛК (LASY). При заболеваниях печени активность

LASY и синтез АЛК угнетаются. Потребность в до-полнительном поступлении АЛК возрастает при всех заболеваниях, которые сопровождаются окислитель-ным стрессом. Описано также угнетение LASY у жи-вотных с индуцированным СД (I. Padmalayam, 2009). Введение АЛК восстанавливало экспрессию фер-мента.

Основными источниками АЛК являются овощи (шпинат, брокколи, томаты) и мясо, больше всего ее в печени животных. Биохимические эффекты АЛК в организме реализуются ее R-изомером, а препараты и пищевые добавки в основном содержат рацемичес-кую смесь R-АЛК и S-АЛК. Абсолютная биодоступ-ность при пероральном приеме 200 мг АЛК относи-тельно внутривенного введения составляет 30%. Целесообразно принимать препараты и биодобавки АЛК за 30 мин до еды для достижения максимальной биодоступности. При пероральном приеме АЛК пол-ностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте в течение 30-60 мин, после чего по системе воротной вены поступает в печень, а оттуда — в другие органы и ткани. АЛК свободно проникает через гематоэнцефа-лический барьер. Часть АЛК в печени восстанавлива-ется до ДЛК, которая также метаболически активна. Независимо от источника поступления в организм метаболиты АЛК выводятся почками (K. Shay, 2009; A. Goraca et al., 2011).

Поскольку АЛК является естественной субстан-цией организма, препараты на ее основе characterи-зуются высокой безопасностью. В клинических иссле-дованиях пероральный прием АЛК в дозе до 2400 мг/сут и внутривенное введение в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед не сопровождалось серьезными побочными эф-фектами (V. Borcea et al., 1999; S. Ghibu et al., 2009; K.P. Shay, 2009). Длительный (6 мес) пероральный прием АЛК в дозе 1800 мг/сут также был безопасным (D. Ziegler et al., 1999). Побочные эффекты наблюда-ются преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, абдоминаль-ный дискомфорт. Оптимальной по переносимости считается доза 600 мг/сут.

В США АЛК по 200 мг в капсулах реализуется как пищевая добавка. В Германии АЛК является безре-цептурным препаратом. По данным постмаркетинго-вых отчетов о безопасности, частота побочных эф-фектов была сопоставима с таковой в клинических исследованиях (W. Rathmann, 1998).

В Украине с 1998 г. АЛК в пероральных и паренте-ральных лекарственных формах представлена компа-нией «Берлин-Хеми» под названием Берлитион®.

## **Клиническое применение АЛК при СД и его осложнениях: доказательная база**

Описаны 3 рандомизированных плацебо контроли-рованных двойных слепых исследования, в которых АЛК назначалась в монотерапии или в комбинации с ω<sub>3</sub>-полиненасыщенными кислотами и витамином Е дополнительно к обычной сахароснижающей тера-пии СД 2 типа (A.M. de Oliveira, 2011; A.S. Udupa et al., 2012; S. Porasuphatana et al., 2012). Дозы АЛК варьировали от 300 до 1200 мг/сут, длительность тера-пии — от 3 до 6 мес. Показано положительное влия-ние антиоксидантной терапии на показатели глике-мии (HbA<sub>1c</sub>), липидограмму, маркеры перекисного окисления липидов, а также массу тела больных. Небольшие выборки пациентов, а также тот факт, что АЛК назначалась в комбинации с другими антиокси-дантами (кроме одного исследования), не позволили сформулировать четких выводов о пользе приема АЛК у больных СД 2 типа.

Основным показанием к назначению АЛК остается ДН, и это обосновано результатами серии рандоми-зированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов. Их проведению предшествовал ряд консенсусов в отношении предмета исследования, а именно объективизации симптомов ДН. До 1990-х годов не существовало единого мнения о том, как следует оценивать боль, парестезии, онемение и дру-гие проявления нейропатии. Разработка клинических шкал NSS (Neuropathy Symptoms Score — шкала ней-ропатических симптомов), TSS (Total Symptoms Score — шкала общих симптомов) и NIS (Neuropathy Impairment Score — шкала нарушений, связанных с нейропатией) позволила объективно оценивать и сравнивать результаты терапии ДН (D. Ziegler, 1996; P.J. Dyck, 1997).

Первой была серия исследований ALADIN (Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy). В 3-недельном исследовании было доказано преимущество внутри-венной терапии АЛК по сравнению с плацебо у па-циентов с симптомной дистальной симметричной диабетической полинейропатией на фоне СД 2 типа (эффективность оценивали по шкале TSS), а также

определена оптимальная по эффективности и пере-носимости доза АЛК для внутривенных инфузий — 600 мг/сут (D. Ziegler et al., 1995).

В РКИ ALADIN II длительный (до 2 лет) перораль-ный прием АЛК в дозах 600 и 1200 мг/сут после ввод-ной 5-дневной фазы внутривенных инфузий способ-ствовал улучшению показателей проводимости сен-сорных и моторных импульсов по периферическим нервам у пациентов с полинейропатией на фоне СД 1 или 2 типа (M. Reljanovic et al., 1999).

В исследовании SYDNEY подтвердилась эффе-ктивность короткого 3-недельного курса внутривен-ных инфузий АЛК, что отражалось снижением оце-нок TSS (A. Ametov et al., 2003). Пероральная терапия АЛК в дозах 600-1800 мг/сут в рамках РКИ SYDNEY II достоверно уменьшала такие проявления ДН, как жгучая боль, парестезии, онемение конечностей. Также достоверно повышались вибрационная, темпе-ратурная и другие виды чувствительности, мышечная сила в пораженных конечностях. Доза 600 мг/сут при пероральном приеме в течение 5 нед оказалась опти-мальной: она обеспечивала минимальный показатель NNT — 2,7 (количество пациентов, которым нужно назначить препарат для облегчения симптомов ней-ропатии на ≥50% по шкале TSS у одного больного; D. Ziegler et al., 2006).

В РКИ DEKAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie) 4-месячная терапия АЛК по 800 мг/сут уменьшала вариабельность сердечного ритма у паци-ентов с автономной кардиальной нейропатией на фо-не СД 2 типа. Таким образом, нейротропные эффе-кты АЛК применимы в терапии как периферической моторно-сенсорной, так и автономной нейропатии (D. Ziegler et al., 1997).

Исследование NATHAN 1 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) — самое дли-тельное из всех РКИ, посвященных проблеме ДН. Четыре года наблюдали пациентов с ДН, которые ежедневно принимали по 600 мг АЛК. Отмечено до-стоверное улучшение оценок по шкалам NIS, NIS-LL (симптомы нейропатии в нижних конечностях) по сравнению с группой плацебо, что подтверждает спо-собность АЛК замедлять прогрессирование нейропа-тии (D. Ziegler et al., 2011).

В перечисленных РКИ были получены доказатель-ства класса Ib пользы АЛК при ДН. В дальнейшем 4 метаанализа подняли уровень доказательств эф-фективности внутривенной терапии АЛК в дозе 600 мг/сут до высшего класса — Ia (D. Ziegler et al., 2004; C.F. McIllduff, 2011; G.S. Mijnhout, 2012; T. Nan et al., 2012).

Большие проекты доказательной медицины реали-зуются и в Украине. В многоцентровом наблюдатель-ном исследовании START (Study of Thioctic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy), проведенном на базе 62 украинских клиник, из-учались возможности патогенетической терапии ДН препаратом АЛК Берлитион® («Берлин-Хеми») в условиях повседневной практики (Б.Н. Маньков-ский и соавт., 2010). Участниками исследования ста-ли 1511 пациентов с ДН на фоне СД 1 (28%) и 2 (72%) типа. Назначалась ступенчатая терапия АЛК: 10-15 внутривенных инфузий по 600 мг/сут, затем 2 мес по 600 мг/сут перорально. В результате выраженность всех основных симптомов ДН — боли, онемения, жжения, покалывания — достоверно уменьшилась (приблизительно на 75% от исходной по шкалам NSS и TSS у лиц с обоими типами СД независимо от нали-чия других макро- и микрососудистых осложнений, а также избыточной массы тела).

Эффективность АЛК при других осложнениях СД изучена в меньшей степени. В экспериментах на мо-дели диабетической ретинопатии АЛК уменьшала окислительный стресс ретикулярных митохондрий и улучшала их метаболизм (J.M. Santos, 2011), а также улучшала кровоснабжение сетчатки (R. Roberts, 2006). В клиническом исследовании АЛК не предот-вращала развитие диабетического макулярного отека (C. Haritoglou et al., 2011), но в другом испытании улучшала параметры электроретинограммы (M.Nebbio et al., 2012).

У животных с индуцированной диабетической нефропатией АЛК уменьшала альбуминурию и окис-лительный стресс почечных канальцев (F.Y. Bhatti, 2005; X. Yi, 2012). В 2 небольших клинических иссле-дованиях терапия АЛК сопровождалась уменьшени-ем маркеров окислительного стресса, но не влия-ла на микроальбуминурию (M. Morcos, 2001; J.W. Chang, 2007). Однако в последнем исследовании комбинация АЛК с пиридоксином достоверно уменьшала микроальбуминурию, а также содер-жание в плазме крови продуктов гликирования (N. Noori et al., 2013).

## **Практические аспекты применения АЛК: мнение экспертов**

В недавнем обзоре ведущих европейских экспертов по неврологическим осложнениям СД (N. Papanas, D. Ziegler, 2014) обсуждается место АЛК в арсенале со-временных подходов к терапии ДН. Авторы отметили важные преимущества АЛК перед другими препара-тами, которые применяются для купирования нейро-патической боли:

- лучшая переносимость;
- быстрое начало действия;

• АЛК не только эффективно купирует боль, но и является средством патогенетической терапии, ее действие направлено на восстановление функций как сенсорных, так и моторных/вегетативных нервных волокон; поэтому АЛК облегчает и другие симптомы, вызванные ДН (парестезии, онемение), а также влия-ет на сенсорный дефицит, рефлексы и мышечную силу.

В повседневной практике АЛК особенно предпоч-тительна в следующих ситуациях. Во-первых, у лиц с болевой формой ДН, парестезиями и онемением при наличии сопутствующих заболеваний, которые ограничивают возможности применения других адъювантных анальгетиков (антидепрессантов, габа-пентиноидов). К данной категории относятся паци-енты с ишемической болезнью сердца, нарушения-ми ритма, автономной нейропатией, почечной не-достаточностью, хроническими заболеваниями пе-чени. Во-вторых, применение АЛК обосновано у больных с ранними проявлениями ДН, когда веро-ятность замедления прогрессирования нейропатии и купирования симптомов на фоне метаболической терапии высока, а назначение адъювантных аналь-гетиков еще не оправдано из-за возможных побочных эффектов и нарушения комплайенса. К тому же, анальгетики никак не влияют на дефицитарные про-явления ДН — снижение чувствительности, мышеч-ной силы, рефлексов. Ретроспективное исследова-ние, проведенное в условиях обычной амбулаторной практики в Германии, показало, что переход с дли-тельной терапии АЛК на прием центральных аналь-гетиков, например габапентина, у пациентов с боле-вой ДН ассоциировался с повышением частоты визитов к врачам, жалоб на побочные эффекты и в конечном счете с увеличением расходов на лече-ние (H.J. Ruessmann et al., 2009). И наконец, назна-чение АЛК обосновано у лиц с автономной нейро-патией, поскольку получены прямые доказательства ее влияния на сердечный ритм, что потенциально уменьшает вероятность развития фатальных арит-мий и внезапной смерти.

Некоторые аспекты применения АЛК еще предсто-ит уточнить. Например, неясно, насколько зависит эффективность АЛК от контроля гликемии, а также от тяжести и длительности ДН. По данным иссле-дования NATHAN 1, в котором у пациентов группы плацебо наблюдалось замедление прогрессирования ДН на фоне адекватной сахароснижающей терапии, можно предположить, что эффекты АЛК более выра-жены при субоптимальном контроле гликемии. В то же время краткосрочная эффективность терапии АЛК была выше у пациентов с небольшим стажем ДН и умеренно выраженными симптомами.

Не изучена комбинированная терапия АЛК с аналь-гетиками. С учетом мультимодальных механизмов действия АЛК эксперты предполагают наличие адди-тивного эффекта. Еще одна возможность усиления терапевтических позиций АЛК — доказать связь меж-ду снижением уровня маркеров окислительного стресса и улучшением неврологических функций.

Тем не менее такой доказательной базы, как у АЛК, на сегодня нет ни у одного из применяемых для лече-ния ДН препаратов. В одном из последних опублико-ванных систематических обзоров (S.J. Snedecor et al., 2014) показано, что среди 15 таких средств, включая прегабалин, мультимодальные антидепрессанты и местные анестетики, АЛК обеспечивает самую высо-кую частоту ответа на терапию: отношение шансов на ≥50% облегчение симптомов, по результатам мета-анализа, составило 2,25 (95% доверительный интер-вал 1,51-3,0). В отчете канадской экспертной группы по ДН (S. Tesfaye et al., 2010) внутривенное введение АЛК названо единственной патогенетической тера-пией с доказанной эффективностью. Американские эксперты более сдержанно оценивают терапевтичес-кий потенциал АЛК, но не отрицают патогенетичес-кой направленности ее эффектов и преимуществ в плане безопасности (E. Kalso, 2013; A. Peltier, 2014). Так или иначе, ставить точку в истории изучения и практического применения этой уникальной молеку-лы рано.