

Профилактика кардиоваскулярных осложнений:

новые перспективы применения альфа-липоевой кислоты при сахарном диабете 2 типа

Самой частой причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения, поэтому их профилактика по праву считается одной из ключевых задач в ведении этих пациентов. Возможности предупреждения развития кардиоваскулярных заболеваний у больных СД 2 типа весьма ограничены, поэтому внимания клиницистов заслуживает любой метод лечения, способный снизить сердечно-сосудистый риск. Одним из них является применение универсального антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты (АЛК). О механизмах действия этого препарата при СД 2 типа и его способности снижать кардиоваскулярный риск нашему корреспонденту рассказала заведующая кафедрой внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Лариса Владимировна Журавлева.

— В последние десятилетия отмечается стремительный рост заболеваемости СД во всем мире, что приводит к соответствующему увеличению показателей инвалидизации и смертности, в том числе от сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что пациенты с СД 2 типа относятся к группе очень высокого кардиоваскулярного риска. Так, по сравнению с лицами без диабета, у пациентов этой группы риск развития острого инфаркта миокарда выше в 6-10 раз, мозгового инсульта — в 4-7 раз. Сердечно-сосудистая смертность у больных СД 2 типа превышает аналогичный показатель в общей популяции в 3 раза.

В структуре кардиоваскулярной заболеваемости и смертности ведущее место принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Для пациентов с СД 2 типа характерно более раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, быстрое прогрессирование процесса, его мультисегментарность с преимущественным поражением дистально расположенных артерий среднего и малого калибра.

В основе патогенеза сосудистых осложнений СД 2 типа лежат гипергликемия, приводящая к неферментативному гликозилированию белков, активации полиолового пути утилизации глюкозы, увеличению активности протеинкиназы С, активации гексаминного пути утилизации глюкозы; и дислипидемия, обуславливающая увеличение содержания триглицеридов, свободных жирных кислот, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Эти осложнения способствуют активации системного воспаления и системного окислительного стресса, развитию эндотелиальной дисфункции и ускоренному течению атеросклероза на фоне СД.

Эндотелиальная дисфункция характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ, что способствует нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, индуцированию воспаления и тромбообразования. Дисфункция эндотелия развивается на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, и лежит в основе всех макрососудистых осложнений СД. На поздних стадиях атеросклеротического поражения отмечается еще более выраженное нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки, что может способствовать спазму, дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим разрывом ее поверхности. Поэтому в основе профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа должны лежать коррекция гликемии и уровня липидов крови, снижение окислительного стресса и комплексная защита эндотелия.

Известно, что нормализация уровня липидов с помощью статинов достоверно уменьшает риск кардиоваскулярных

осложнений у больных диабетом. Однако даже агрессивное снижение холестерина ЛПНП максимальными дозами статинов не устраняет остаточный риск макрососудистых событий у пациентов с ИБС на фоне СД 2 типа. Так, в исследовании TNT (Treating to New Targets study) пятилетняя частота больших сердечно-сосудистых событий в группе терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут составила 8,7% и в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, — 10,9%. Следовательно, для снижения остаточного риска макрососудистых событий необходимо проведение дополнительной фармакотерапии, направленной на основные патогенетические механизмы, которые лежат в основе развития сосудистых осложнений СД.

Чтобы целенаправленно провести коррекцию данных нарушений, нужно четко представлять, на какие факторы патогенеза следует воздействовать. В результате развития окислительного стресса снижается уровень оксида азота, что еще больше повреждает эндотелий. Оксид азота вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO_2) и нитрат (NO_3), а впоследствии в пероксинитрит (ONOO^-) — токсичное вещество, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов, нитратов и нитритов. Кроме того, супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), уменьшая ее содержание в эндотелии. Таким образом, свободные кислородные радикалы, накапливаясь в клетках, становятся своеобразной ловушкой для NO, который, превращаясь в пероксинитрит, еще больше увеличивает окислительный потенциал, стимулирует адгезию на поверхности эндотелия клеток крови.

Согласно экспериментальным данным, в области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтаз оксида азота. В физиологических условиях взаимодействие оксида азота с супероксидом происходит постоянно. Однако в норме функционирует сильная антиоксидантная защита, которая поддерживает баланс между O_2 и NO, тем самым предохраняя эндотелий от повреждения. Сдвиг равновесия в сторону свободных радикалов кислорода ведет к образованию токсического пероксинитрита, вызывающего повреждение клеточных мембран, ДНК клеток; мутациям; перекисному окислению липидов; усилению апоптоза. Окислительный стресс повышает экспрессию адгезивных молекул эндотелия, факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, характерных для атеросклероза. Таким образом, назначение лекарственных средств с антиоксидантными свойствами в таком случае является патогенетически оправданным.

Препаратом с выраженным антиоксидантным эффектом является АЛК. Ее антиоксидантное действие обусловлено наличием двух тиоловых групп в молекуле, способных

связывать молекулы свободных радикалов и свободного тканевого железа, предотвращая его участие в перекисном окислении липидов. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало уменьшению выраженности индуцированного железом окислительного стресса.

Получены доказательства того, что АЛК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных систем в организме. В этом отношении ее протекторное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона. Благодаря свойствам восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение и гибель клеток, что обусловлено воздействием TNF, АЛК широко применяется в эндокринологии, гастроэнтерологии, кардиологии, неврологии.

В отличие от других антиоксидантов, которые работают только в водной или липидной среде (например, витамин Е представляет собой липофильное соединение, а витамин С — гидрофильное), АЛК уникальна тем, что она функционирует как гидрофильно-липофильное соединение, хорошо распространяясь как в клеточных мембранах, так и в цитоплазме клеток. Благодаря липофильным свойствам АЛК может легко проникать через гематоэнцефалический барьер и нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов в центральной нервной системе. В экспериментах на животных было показано, что АЛК предотвращает гибель нейронов при экспериментальной ишемии и последующей реперфузии. Это объясняется тем, что АЛК значительно повышает концентрацию глутатиона в нервной ткани, тем самым защищая нейроны от токсичных перекисей.

В развитии дисфункции эндотелия при СД 2 типа важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора капта В (NF- κ B), который является одним из главных транскрипционных факторов, чувствительных к окислительному стрессу и действию модифицированных ЛПНП. Он представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками генов. В эндотелиальных клетках NF- κ B контролирует экспрессию цитокинов IL-1 β , TNF, вазопрессора эндотелина-1, факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, хемотаксиса, опосредованно вызывая воспаление, лежащее в основе атеросклеротического процесса, и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки. АЛК обеспечивает ингибирование активации NF- κ B, уменьшая тем самым выраженность эндотелиального воспаления.

Существует ряд других положительных эффектов применения АЛК у лиц с диабетом. Так, она ингибирует процессы гликозилирования белков и формирования конечных



Л.В. Журавлева

продуктов гликозилирования — важных патогенетических механизмов повреждения сосудов у больных СД. АЛК оказывает цитопротекторное действие на β -клетки поджелудочной железы, поскольку процессы их апоптоза также тесно связаны с окислительным стрессом.

Было показано, что у пациентов с СД назначение АЛК (100 мг внутривенно) увеличивает инсулинозависимую утилизацию глюкозы на 59%, а 10-дневное перфузионное введение 500 мг препарата — на 30%, при этом повышается индекс чувствительности к инсулину (Jacob et al., 2008).

Этот эффект был доказан рядом других исследований. Так, в исследовании Y. Zhang и соавт. участвовали пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и ожирением, которые принимали АЛК в дозе 600 мг в сутки, у них достоверно повышался индекс инсулинчувствительности периферических тканей, что стимулировало усвоение глюкозы клетками и способствовало сохранению гликогена в мышцах.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Porasuphatana и соавт. было продемонстрировано дозозависимое влияние АЛК на снижение уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных СД 2 типа.

Недавно было доказано воздействие АЛК на ключевой фермент, обеспечивающий нормальный метаболизм в клетках — аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу (АМПК). АМПК выступает в роли донатора энергии в клетке. Активированная АМПК подавляет катаболические процессы, связанные с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивая регенерацию АТФ. Активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению инсулинорезистентности. Например, повышение активности АМПК в мышечной ткани ускоряет окисление жирных кислот и утилизацию глюкозы. На уровне печени активация фермента приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы. В клетках поджелудочной железы АМПК подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина, а на уровне центральной нервной системы АМПК осуществляет регуляцию энергообмена и массы тела путем стимуляции анаболических и угнетения катаболических нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита и ожирению.

Согласно накопленным экспериментальным данным, установлена взаимосвязь между уровнями АЛК и АМПК. Так, в периферических тканях АЛК повышает активность АМПК, а на уровне ЦНС — снижает активность данного фермента. Так, было показано, что у тучных мышей с предрасположенностью к СД отмечается резкое уменьшение содержания АМПК в мышечной ткани. Введение же АЛК этим животным повышало количество АМПК в мышцах, что сопровождалось увеличением инсулиностимулирующей утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска СД. Кроме того, АЛК угнетает активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводит к снижению аппетита и

уменьшению массы тела у экспериментальных животных. В исследовании Koh и соавт., которое проводилось у 360 больных с СД 2 типа, введение АЛК 1800 мг в сутки способствовало умеренному снижению массы тела при ожирении.

В исследовании Н. Pershadsingh и соавт. показано, что АЛК является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ , участвующих в формировании нормальной чувствительности тканей к инсулину, и способна активировать гены-мишени данных рецепторов. Наибольшее количество рецепторов PPAR γ сосредоточено в жировой ткани, а рецепторов PPAR α — в печени и мышцах. АЛК активирует данные рецепторы, что приводит к снижению инсулинорезистентности и активации окисления свободных жирных кислот в печени; это, в свою очередь, сопровождается уменьшением их концентрации в крови, а также содержания триглицеридов и ЛПНП, формированием адипоцитов малых размеров.

По данным проведенных исследований на животных моделях, АЛК улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию путем повышения активности эндотелиальной NO-синтазы и улучшения биодоступности NO (M. Sena et al., 2008).

Недавно проведенные исследования у больных СД 2 типа продемонстрировали положительное влияние АЛК на эндотелиальную функцию. В частности, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании F. Mittermayer и соавт. у таких пациентов, которые получали инъекционно АЛК по 600 мг в течение 3 нед, выявлено достоверное снижение уровня эндогенного ингибитора NO-синтазы — асимметричного диметиларгинина (ADMA). Известно, что повышенная концентрация ADMA ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, кардиоваскулярной смертности, инсульта и транзиторных ишемических атак.

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) было показано, что применение АЛК в качестве моно- или комбинированной терапии с ирбесартаном у пациентов с метаболическим синдромом способствует улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, оцениваемой по скорости кровотока в плечевой артерии. В этом же исследовании на фоне терапии АЛК по 300 мг в сутки в течение 4 нед произошло достоверное снижение уровня IL-6 — важного маркера воспаления, обнаруживаемого в атеросклеротических бляшках, на 15% от исходного уровня.

В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании отмечалось достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, которую оценивают по кровотоку на предплечье в подгруппе пациентов с СД 2 типа, получавших АЛК инъекционно в дозе 600 мг в течение 21 дня (B. Heinisch et al., 2010).

Важным маркером повреждения эндотелия является повышенная концентрация в крови тромбомодулина (CD141) — рецептора тромбина, экспрессированного на мембранах эндотелиальных клеток. По данным исследования М. Morgos и соавт. (2001), у пациентов с СД применение АЛК в дозе 600 мг в сутки в течение 18 мес привело к снижению уровня тромбомодулина в плазме крови с $37,5 \pm 16,2$ до $30,9 \pm 14,5$ нг/мл ($p < 0,01$), в то время как в подгруппе пациентов, не получавших данный препарат, отмечалось достоверное увеличение уровня тромбомодулина с $35,9 \pm 9,5$ до $39,7 \pm 9,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

Положительное многофакторное влияние АЛК на функцию эндотелия в итоге обуславливает замедление атеросклеротического повреждения сосудов. В экспериментальной работе на мышах с индуцированным СД у животных, не получавших АЛК, регистрировалось достоверное увеличение ($p < 0,001$) средней площади поперечного сечения атеросклеротического поражения. У мышей без СД применение АЛК приводило к некоторому уменьшению толщины атеросклеротической бляшки ($p = 0,22$).

Полученные данные продемонстрировали, что АЛК может предотвращать прогрессирование атеросклероза у животных с СД (N. Maeda et al., 2006).

Кроме того, на экспериментальной модели было продемонстрировано снижение частоты рестенозов после стентирования при пероральном приеме АЛК, а также при покрытии стентов АЛК за счет подавления гиперплазии неоинтимы и ингибирования пролиферации клеток гладких мышц сосудов (S.Y. Lim et al., 2009).

В многочисленных исследованиях показана безопасность применения АЛК в суточных дозах вплоть до 2100 мг, не выявлено долгосрочных неблагоприятных эффектов АЛК.

Для лечения сосудистых осложнений СД в качестве начальной терапии рекомендовано использовать внутривенные инфузии с последующим переходом на капсулированную форму препарата. Большинство исследователей с точки зрения доказанной клинической эффективности и безопасности рекомендуют применение АЛК в дозе 600 мг в сутки.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные подтверждают влияние АЛК на все звенья патогенеза сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, том числе на эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию и атеросклероз. Это свидетельствует о необходимости использования АЛК в комплексной терапии СД 2 типа.

На сегодняшний день на украинском рынке представлено немало препаратов АЛК, обладающих сопоставимой эффективностью. Однако некоторые из них в качестве стабилизатора содержат соль этилендиаминовой кислоты. Известно, что этилендиамин обладает общетоксическим и эмбриотоксическим действием, может вызывать дерматит и аллергические реакции. Поэтому с точки зрения безопасности целесообразно использовать препараты, содержащие меглюминовую соль АЛК.

Одним из таких препаратов АЛК является Диалипон®, который выпускается в различных формах: капсул 300 мг, 3% раствора для инфузий в ампулах 10 и 20 мл (вводится после разведения с 0,9% раствором натрия

хлорида) и готового 1,2% раствора для инфузий во флаконах по 50 мл (Диалипон® Турбо). Каждый флакон препарата содержит 600 мг меглюминовой соли АЛК. Проведение инфузии непосредственно из флакона более удобно и безопасно, а также сокращает время введения и не требует предварительного разведения.

Таким образом, имеющиеся на настоящее время данные убедительно демонстрируют необходимость проведения профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Поскольку в патогенезе этих осложнений важное место занимает окислительный стресс, одним из перспективных методов снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных СД 2 типа является применение универсального антиоксиданта АЛК. Препарат Диалипон® можно считать оптимальным выбором для включения в комплексную терапию СД 2 типа с точки зрения соотношения эффективности, безопасности и доступности для широкого круга пациентов.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Діаліпон® Турбо

меґлюмінова сіль α -ліпоєвої кислоти

якість відчуття

Нова форма Діаліпону для патогенетичного лікування полінейропатії різного генезу!

РП № UA/0794/01/01 та UA/0794/02/01 видані Державним фармцентром МОЗУ у м.Київ 7.04.2004 та 1.10.2004

- абсолютна зручність використання²
- уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи²
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу¹
- безпечна меґлюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти³

флакони по 50 мл

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ДІАЛІПОН® ТУРБО

Склад: діюча речовина: thioctic acid; 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 23,354 мг, що відповідає 12 мг альфа-ліпоєвої кислоти; допоміжні речовини: меглюмін, поліетиленгліколь 300 (макрогон 300), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01.

Клінічні характеристики.

Показання. Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії.

Протипоказання. Гіперчутливість до препарату або до одного з його компонентів; стани, які можуть призвести до лактоацидозу (серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм тощо); дитячий вік; вагітність та годування груддю.

Побічні реакції. З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко можливі судоми, дилпіопія, зміна або порушення смакових відчуттів. З боку системи крові: темнотічне висипання (тунтура), тромбоцитопенія. **Алергічні реакції:** кропив'янка або екзема в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку.

Особливості застосування. Під час застосування препарату Діаліпон® Турбо використовують світлозахисні чорні пакети, які одягають на флакон. При проведенні терапії препаратом Діаліпон® Турбо хворим на цукровий діабет необхідний регулярний контроль рівня глюкози в крові. В окремих випадках потрібно зменшити дози цукрознижувальних засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Під дією алкоголю знижується терапевтична активність альфа-ліпоєвої кислоти, тому слід утримуватися від вживання алкоголю під час лікування Діаліпоном® Турбо.

Умова зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 50 мл у флаконі зі скла. По 1 або 10 флаконів у паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ "Фармак".

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Література: 1. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004;21: 114-21. 2. Інструкція до препарату. 3. Roschmiller-Winzen H. et al., D-200557/85000000023, «Лекарственные формы октоконовой кислоты» Корпачев В.В., Борщевская М.И., Фармакология, 6/2005.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Тел.: (044) 531 9676, 239 1944 www.farmak.ua