

# Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований

*И.С. Бакулин, М.Н. Захарова*

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Диабетическая полиневропатия (ПНП) – наиболее частое осложнение СД, развивающееся примерно у половины пациентов. В патогенезе диабетической ПНП большую роль играют гипергликемия, оксидативный стресс, нарушение микроциркуляции, воспаление и другие факторы. До настоящего времени основными составляющими терапии диабетической ПНП являются коррекция гипергликемии и симптоматическое купирование невропатической боли.  $\alpha$ -липоевая кислота (АЛК) – единственный препарат для патогенетического лечения диабетической ПНП с доказанной эффективностью. В экспериментальных исследованиях установлено, что основными компонентами эффекта АЛК при диабетической ПНП являются ее антиоксидантные свойства, способность к улучшению микроциркуляции, коррекции эндотелиальной дисфункции и противовоспалительные свойства. В клинических исследованиях и нескольких метаанализах отмечено уменьшение выраженности позитивных и негативных симптомов и замедление прогрессирования диабетической ПНП при применении АЛК. В статье обсуждаются основные результаты экспериментальных и клинических исследований АЛК при СД. Представлены практические рекомендации по применению препарата в клинической практике.

**Ключевые слова:** липоевая кислота, патогенетическая терапия, сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, экспериментальные исследования, клинические исследования.

## Введение

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) носит характер пандемии. В мире СД страдает приблизительно 422 млн. человек. Частота встречаемости заболевания составляет примерно 9,0% у мужчин и 7,9% у женщин [1, 2]. В России, по данным эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, распространенность СД 2-го типа и предиабета составляет 5,4 и 19,3% соответственно, при этом в 54% случаев заболевание остается недиагностированным [3].

Диабетическая невропатия является самым частым осложнением СД [4, 5]. При СД 1-го типа невропатия развивается у 54–69% пациентов, при СД 2-го типа – у 45% [6]. Развитие невропатии негативно влияет на качество жизни, а также служит самой частой причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей и предиктором смертности [7, 8].

При СД наиболее часто встречающимся вариантом поражения периферических нервов является хроническая дистальная симметричная сенсорная и сенсомоторная полиневропатия (ПНП). Также могут развиваться автономная невропатия, мононевропатия, множественная мононевро-

патия, краниальная невропатия, плексопатия и плексорадикулопатия. В клинической картине диабетической ПНП преобладают позитивные и негативные чувствительные нарушения. Наиболее тяжелым синдромом является невропатическая боль, развивающаяся у 20–30% пациентов с диабетической ПНП и в большинстве случаев служащая причиной обращения пациента за медицинской помощью [9–11].

Патогенез диабетической ПНП включает как сосудистые, так и метаболические факторы. Гипергликемия – важный, но не единственный фактор, приводящий к повреждению аксонов и сосудов микроциркуляторного русла при СД. Кроме гипергликемии большое значение в поражении периферических нервов имеют оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, активация полиолового пути утилизации глюкозы, накопление конечных продуктов гликозилирования, нарушение функции эндотелия, активация иммунных и воспалительных механизмов и др. В итоге это приводит к изменению как в периферических нервах, так и в структурах центральной нервной системы (с развитием центральной сенситизации) [12–14].

До сих пор возможности лечения диабетической ПНП ограничены. Адекватная коррекция гипергликемии является основным подходом к замедлению и уменьшению выраженности поражения периферических нервов [4, 6, 10, 15–18]. При наличии невропатического болевого синдрома в качестве препаратов первой линии показано назначение трициклических антидепрессантов (амитриптилин 100–150 мг/сут), антиконвульсантов (прегабалин

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Илья Сергеевич Бакулин** – мл. науч. сотр. отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

**Мария Николаевна Захарова** – докт. мед. наук, профессор, зав. 6-м неврологическим отделением.

Контактная информация: Бакулин Илья Сергеевич, bakulin@neurology.ru

300–600 мг/сут или габапентин 1800–2400 мг/сут) или дулоксетин (60–120 мг/сут) – селективного ингибитора обратного захвата норадреналина и серотонина. При недостаточном эффекте в качестве терапии второй линии возможно назначение трамадола, пластырей с лидокаином, капсаицином или комбинированной терапии [10, 15, 18].

Поиск препаратов для патогенетической терапии диабетической ПНП остается важной задачей. Учитывая сложность и многофакторность патогенеза поражения периферических нервов при СД, для этой цели были предложены многочисленные препараты, влияющие на разные мишени или звенья патогенетического каскада [12, 19]. Однако, несмотря на положительные результаты на доклинической стадии, большинство препаратов не продемонстрировали своей эффективности в клинических исследованиях.

Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии диабетической ПНП, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и поражению сосудов микроциркуляторного русла [13, 20, 21]. Среди антиоксидантов в настоящее время наиболее убедительные данные о клинической эффективности получены в отношении  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты (АЛК) [22, 23]. Ниже суммированы основные результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных применению АЛК при диабетической ПНП.

### Экспериментальные исследования

$\alpha$ -липовая кислота является небольшой молекулой, содержащей две окисленные или восстановленные тиоловые группы. Окисленная форма называется собственно АЛК, восстановленная – дигидролиповой кислотой (ДЛК) [24]. В естественных условиях АЛК содержится в митохондриях клеток, где она связана с субъединицей  $E_2$  и действует как кофермент для пируватдегидрогеназы и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы [25].

$\alpha$ -липовая кислота представляет относительно стабильное вещество, однако обладает способностью к полимеризации при растворении в нейтральных растворах и действии света (поэтому готовый для внутривенного введения раствор необходимо защищать от солнечного света, оборачивая емкость с ним фольгой или непрозрачной бумагой) [24].

Основными фармакодинамическими эффектами АЛК при диабетической ПНП являются ее антиоксидантные свойства, способность улучшать функцию эндотелия и утилизацию глюкозы [22–25].

$\alpha$ -липовая кислота отвечает всем требованиям, предъявляемым к антиоксидантам. Редокс-потенциал пары АЛК–ДЛК составляет 0,32 В, что выше, чем у большинства других встречающихся в организме пар окислитель–восстановитель (для сравнения: редокс-потенциал пары глутатион–восстановленный глутатион составляет 0,24 В). Это позволяет рассматривать АЛК в качестве универсального антиоксиданта, способного как в окисленной, так и в восстановленной форме нейтрализовать

большинство продуктов перекисного окисления липидов, гидроксильные радикалы и синглетный кислород. Кроме того, имея в своем составе гидрофильный и гидрофобный участки, АЛК проявляет активность как в цитозоле и сыворотке крови, так и в биологических мембранах [26, 27]. Еще одним важным свойством АЛК является способность регенерировать другие эндогенные антиоксиданты, в частности витамины Е и С [28, 29].  $\alpha$ -липовая кислота имеет свойства хелатора двухвалентных переходных металлов (железо, медь, цинк) – катализаторов реакций с образованием активных форм кислорода [30, 31].

*Антиоксидантные свойства* АЛК реализуются посредством увеличения активности основных антиоксидантных ферментов (каталаза, глутатионредуктаза и супероксиддисмутаза), восстановления уровня глутатиона и уменьшения экспрессии в мононуклеарных клетках крови ядерного фактора  $\kappa B$  (nuclear factor  $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ ). Это сопровождается снижением содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов [32, 33].

На модели индуцированного липополисахаридом окислительного стресса было выявлено, что предварительное введение АЛК приводит к увеличению общего содержания –SH-групп и уменьшению содержания перекиси водорода в поврежденной ткани [34]. Способность АЛК поддерживать и повышать уровни глутатиона рассматривается как один из важнейших механизмов антиоксидантного эффекта.  $\alpha$ -липовая кислота выступает в качестве транскрипционного индуктора генов, регулирующих синтез глутатиона [26]. В частности, в условиях *in vivo* АЛК увеличивает экспрессию Nrf2 – ключевого транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию антиоксидантных генов [29].

У пациентов с СД 2-го типа прием АЛК приводит к улучшению утилизации глюкозы и повышению чувствительности периферических тканей к инсулину [35].  $\alpha$ -липовая кислота увеличивает захват глюкозы клетками, регулируя активность ее транспортеров [36]. Этот эффект опосредован быстрым перераспределением транспортеров GLUT1 и GLUT4, что приводит к увеличению захвата глюкозы адипоцитами и повышает активность тирозинкиназы и серин-/треонинкиназы [26]. Способность АЛК фосфорилировать остатки тирозина рецептора инсулина позволяет говорить о наличии у этого соединения инсулиномиметических свойств [37].

К настоящему времени в серии экспериментальных работ на различных моделях поражения периферической нервной системы изучены основные эффекты АЛК: уменьшение окислительного стресса, улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [38–40]. На модели индуцированной стрептозотоцином диабетической невропатии у крыс введение АЛК в дозировке 20–100 мг/сут приводило к дозозависимому восстановлению уровня глутатиона [41]. В условиях *in vivo* при индукции

в ткани седалищного нерва окислительного стресса, потенцированного гипергликемией, АЛК статистически значимо и дозозависимо уменьшает накопление продуктов перекисного окисления липидов [42]. Кроме того, на моделях СД выявлено положительное влияние АЛК и на другие органы-мишени. Отмечено уменьшение выраженности ретинопатии, предотвращение поражения клубочкового аппарата почек и улучшение утилизации глюкозы кардиомиоцитами [26].

Нейропротективный эффект АЛК в условиях *in vitro* обнаружен на клетках РС12 в условиях гипергликемии. Добавление АЛК приводило не только к увеличению активности в клетках каталазы и супероксиддисмутазы и уменьшению содержания активных форм кислорода, но и к снижению концентрации проапоптотических факторов Вах и каспазы-3, что сопровождалось статистически значимым уменьшением гибели нервных клеток [43].

Важным компонентом патогенетического эффекта АЛК является ее способность влиять на экспрессию редоксчувствительных транскрипционных факторов, в частности NF-κB [26]. Этот транскрипционный фактор служит ключевым регулятором генов иммунного ответа и апоптоза. α-липоевая кислота снижает экспрессию NF-κB и ингибирует его транслокацию в ядро, что приводит к сокращению секреции провоспалительных цитокинов и уменьшению иммунного воспаления, играющего важную роль в патогенезе диабетической ПНП [44]. Снижение экспрессии NF-κB под действием АЛК в условиях гипергликемии подавляет миграцию гладкомышечных клеток и уменьшает синтез матричных металлопротеиназ. Кроме того, в условиях *in vivo* и *in vitro* отмечено уменьшение под действием АЛК секреции ростового трансформирующего фактора, молекул внутриклеточной адгезии и хемоаттрактантов [45, 46]. α-липоевая кислота увеличивает экспрессию гемоксигеназы-1 – фермента, обладающего противовоспалительными и цитопротективными свойствами, а также снижающего экспрессию молекул клеточной адгезии [47]. Указанные механизмы могут лежать в основе противовоспалительного и антитромботического эффекта АЛК, а также способности соединения улучшать функцию эндотелия. У пациентов с метаболическим синдромом введение АЛК сопровождалось снижением концентрации в сыворотке крови интерлейкина-6 и активатора плазминогена 1-го типа, а также улучшением реологических свойств крови и опосредованной оксидом азота эндотелийзависимой вазодилатации [48–50].

### Клинические исследования

Впервые изучение клинической эффективности АЛК при диабетической ПНП с позиций доказательной медицины было предпринято в проведенном в Германии двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [51]. В исследовании было включено 328 больных СД 2-го типа, которых разделили на 4 группы: терапии АЛК в дозе 100, 600 или

1200 мг/сут или плацебо. Во всех группах терапия проводилась в течение 3 нед и включала 14 внутривенных инфузий активного препарата или плацебо. Эффективность терапии оценивалась по субъективным шкалам: TSS (Total Symptom Score – шкала общей оценки симптомов), NDS (Neuropathy Disability Score – шкала неврологических расстройств), HPAL (Hamburg Pain-Adjective List – Гамбургский список прилагательных для описания боли). Статистически значимое улучшение по этим шкалам в сравнении с группой плацебо было выявлено у пациентов, получавших АЛК в дозе 600 и 1200 мг/сут, но не 100 мг/сут. Частота нежелательных событий в сравнении с группой плацебо была статистически значимо больше только в группе, получавшей АЛК в дозе 1200 мг/сут. Таким образом, результаты исследования позволили сделать несколько важных выводов [51]:

- внутривенное введение АЛК на протяжении 3 нед уменьшает выраженность симптомов невропатии (боль, жжение, онемение, парестезии) у больных СД;
- эффективность АЛК наблюдается только при ее использовании в суточной дозе 600–1200 мг;
- увеличение суточной дозы с 600 до 1200 мг не приводит к повышению эффективности, однако сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений, в связи с чем доза 600 мг/сут является оптимальной.

Позднее эффективность внутривенной терапии АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед была подтверждена в исследованиях ALADIN III, SYDNEY 1 (Symptomatic Diabetic Neuropathy) и NATHAN 2 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy). В крупном исследовании ALADIN III (n = 508) при применении АЛК отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности позитивных и негативных симптомов невропатии в нижних конечностях по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Low Limbs – шкала симптомов невропатии для нижних конечностей) [52]. В исследовании SYDNEY 1, включавшем 120 пациентов с СД 1-го и 2-го типов, был продемонстрирован положительный эффект АЛК в отношении таких проявлений невропатии, как боль, жжение, онемение и парестезии. Было выявлено статистически значимое в сравнении с группой плацебо уменьшение симптомов невропатии по шкалам TSS и NIS-LL [53]. В более крупном исследовании NATHAN 2, проведенном на базе 33 диабетологических центров США, Канады и Европы и суммарно включавшем 241 больного СД, также была подтверждена эффективность АЛК при внутривенном введении [54].

В метаанализе результатов исследований ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN 2, суммарно включавших 716 пациентов, получавших АЛК, и 542 пациента, получавших плацебо, была выявлена статистически значимая эффективность АЛК в дозе 600 мг/сут при внутривенном введении в течение 3 нед в виде снижения суммарного балла по шкале TSS. Наибольшая эффективность отмечалась в отношении такого симптома невропатии, как жжение. Кро-

ме того, наблюдалось статистически значимое улучшение болевой и тактильной чувствительности. Таким образом, в метаанализе была подтверждена клиническая эффективность курса внутривенной терапии АЛК в отношении позитивной и негативной симптоматики диабетической ПНП. Различий в частоте нежелательных явлений в сравнении с плацебо при использовании АЛК в указанной дозе выявлено не было [55]. Результаты этого метаанализа послужили основанием для включения АЛК в рекомендации Торонтской группы экспертов в качестве единственного препарата для патогенетической терапии диабетической ПНП с доказанной эффективностью [18].

Эффективность пероральной терапии АЛК оценивали в небольшом пилотном исследовании ORPIL (Oral Pilot), включавшем 24 пациента, которые были распределены поровну в группы приема АЛК (600 мг 3 раза в день в течение 3 нед) и плацебо. В группе активной терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение признаков невропатии по шкале TSS [56]. В более крупном исследовании ALADIN II изучалась эффективность суточных доз АЛК 600 и 1200 мг при пероральном приеме в течение 2 лет. Выявлено статистически значимое увеличение скорости проведения по икроножным нервам в обеих группах терапии в сравнении с плацебо. Увеличение потенциала действия икроножного нерва отмечалось только у пациентов, принимавших АЛК 600 мг, а увеличение скорости проведения по двигательным нервам – только у пациентов, принимавших АЛК 1200 мг. В то же время статистически значимых различий между группами по динамике симптомов невропатии (шкала NDS) выявлено не было [57].

Дальнейшему изучению сравнительной эффективности различных суточных доз АЛК для перорального применения было посвящено исследование SYDNEY 2. Пациенты были рандомизированы в группы приема АЛК в суточной дозе 600, 1200 или 1800 мг или плацебо. Продолжительность терапии составила 3 нед. Статистически значимый эффект в сравнении с группой плацебо по шкале TSS наблюдался во всех группах активной терапии [58].

В исследовании ALADIN III после первоначального курса внутривенной терапии АЛК 600 мг/сут в течение 3 нед пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: первая продолжила терапию АЛК перорально по 600 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес, вторая была переведена на прием плацебо в течение того же срока. В контрольной группе пациенты на протяжении всего периода наблюдения получали плацебо (сначала внутривенно, затем в течение 6 мес перорально). К окончанию исследования статистически значимых различий между группами по всем изученным показателям выявлено не было [59].

Одной из возможных причин отрицательных результатов этого исследования является относительно короткий период (6 мес) пероральной терапии, недостаточный для развития терапевтического эффекта АЛК. Так, в исследо-

вании ALADIN II продолжительность терапии составляла 2 года [57]. Эффективность еще более продолжительного лечения АЛК изучалась в исследовании NATHAN 1 [60]. В этом исследовании оценивали не только влияние АЛК на клинические проявления диабетической ПНП, но и ее способность замедлять прогрессирование поражения периферических нервов. Исследование было спланировано как рандомизированное двойное слепое и включало 460 пациентов с диабетической ПНП, которые получали АЛК 600 мг/сут per os или плацебо в течение 4 лет. Было выявлено, что при длительном применении АЛК обладает статистически значимым преимуществом по сравнению с плацебо в отношении влияния на такие показатели, как выраженность неврологического дефицита, скорость проведения по нервам и вариабельность сердечного ритма [60]. Способность АЛК (800 мг/сут per os) уменьшать выраженность автономной невропатии была продемонстрирована также в исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [61].

Данные опубликованного в 2012 г. метаанализа исследований ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2 и ALADIN III (n = 1160) подтвердили эффективность внутривенной терапии АЛК. Клиническая значимость эффекта пероральной терапии еще нуждается в уточнении [62]. Сходные данные были получены еще в двух метаанализах [63, 64].

Результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости АЛК, с низким риском развития побочных эффектов. В крупных исследованиях ALADIN, ALADIN II, DEKAN, SYDNEY при применении АЛК в суточной дозе 600 мг частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась в группах терапии и плацебо [51, 53, 57, 61]. Более высокая частота побочных эффектов наблюдалась при увеличении дозы до 1200–1800 мг/сут [51, 57, 58]. Самые частые побочные эффекты АЛК – диспепсические явления (вздутие живота, тошнота, рвота и диарея) и местные реакции при внутривенном введении [58]. Также зарегистрированы кожный зуд, крапивница, дерматит, головокружение, нарушения сна, тревога, крайне редко – гипогликемия (при приеме натошак), повышение активности печеночных ферментов и снижение содержания гормонов щитовидной железы. Учитывая риск развития гипогликемии, не следует проводить инъекции препарата натошак [22].

Представленные результаты крупных клинических исследований позволяют определить основные принципы применения АЛК при диабетической ПНП, хотя в отсутствие прямых сравнительных исследований некоторые вопросы еще нуждаются в уточнении. Данные метаанализа G.S. Mijnhout et al. свидетельствуют о большей эффективности препарата при внутривенном его введении (среднее снижение общего показателя по шкале TSS составило 2,81 балла для инъекционной формы и 1,7 балла – для таблетированной) [63]. После окончания курса инъекций в



течение 3 нед целесообразно переходить на прием препарата per os. По данным исследований ALADIN и SYDNEY 2, оптимальной как для внутривенного, так и для перорального применения является суточная доза препарата 600 мг, поскольку ее последующее увеличение не сопровождается повышением клинического эффекта [51, 58]. Наконец, результаты исследования NATHAN 1 свидетельствуют о необходимости проведения длительной терапии, в течение нескольких лет, что может позволить замедлить прогрессирование поражения периферических нервов [60].

В ретроспективном анализе исследования NATHAN 1, опубликованном в 2016 г., было установлено, что предикторами эффективности АЛК являются мужской пол, старший возраст, большая длительность СД и ПНП, проведение инсулинотерапии, низкий индекс массы тела, нормальное артериальное давление и наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний [65].

До конца не изучено место АЛК в ряду других средств терапии невропатической боли при диабетической ПНП. В систематическом обзоре пяти клинических исследований было отмечено, что АЛК при внутривенном введении статистически значимо уменьшает интенсивность болевого синдрома [63]. В отношении перорального применения точных данных не получено. Среди преимуществ АЛК над антиконвульсантами и антидепрессантами можно отметить более благоприятный профиль безопасности, лучшую переносимость и меньшее количество противопоказаний, а также быстрое наступление анальгетического эффекта. Так, по данным D. Ziegler et al. (2004), максимальное уменьшение боли при терапии АЛК наблюдается уже к 8-му дню терапии [55]. При слабой выраженности болевого синдрома и легких проявлениях ПНП препарат, вероятно, может использоваться в качестве монотерапии. При более сильном болевом синдроме с преобладанием центральных механизмов целесообразно сочетание АЛК с антидепрессантом или антиконвульсантом [66]. В настоящее время в Канаде начато проведение клинического исследования, посвященного изучению эффективности комбинации АЛК и прегабалина в сравнении с монотерапией этими препаратами у пациентов с диабетической ПНП и невропатической болью [67].

Эффективной может быть комбинация АЛК с витаминными группами В, в частности метилкобаламином. В исследовании Y. Han et al. (2016) продемонстрировано, что АЛК и метилкобаламин оказывают дифференцированный эффект в отношении разных симптомов невропатии, уменьшая выраженность преимущественно позитивных (АЛК) или негативных (метилкобаламин) проявлений [68].

Одним из направлений современных исследований является применение АЛК на ранних стадиях СД и у пациентов с предиабетом с целью профилактики поражения органов-мишеней и развития микрососудистых осложнений. Основанием для этого являются данные о способности

АЛК уменьшать массу тела и снижать артериальное давление, а также оказывать протективный эффект в отношении сетчатки, почечных клубочков и миокарда [26, 69–72]. Кроме того, выявлена способность АЛК уменьшать гиперинсулинизм и инсулинорезистентность [73].

Таким образом, АЛК является препаратом для патогенетической терапии диабетической ПНП с доказанной эффективностью, который уменьшает выраженность основных симптомов, замедляет прогрессирование поражения периферических нервов и может использоваться для коррекции метаболического каскада, лежащего в основе прогрессирования СД и его осложнений.

### Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas. 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. 140p.
2. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y., Singh G.M., Cowan M.J., Paciorek C.J., Lin J.K., Farzadfar F., Khang Y.H., Stevens G.A., Rao M., Ali M.K., Riley L.M., Robinson C.A., Ezzati M.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378(9785): 31–40.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет* 2016; 19(2): 104–112.
4. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res* 2014; 80: 21–35.
5. Tesfaye S., Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl. 1): 8–14.
6. Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13(2): 143–159.
7. Izenberg A., Perkins B.A., Bril V. Diabetic neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35: 424–430.
8. Deshpande A.D., Harris-Hayes M., Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008; 88(11): 1254–1264.
9. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство 2005; 406с.
10. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285–2293.
11. Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep* 2015; 15(6): 609.
12. Zychowska M., Rojewska E., Przewlocka B., Mika J. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy – experimental and clinical studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65(6): 1601–1610.
13. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017; 93(6): 1296–1313.
14. Román-Pintos L.M., Villegas-Rivera G., Rodríguez-Carrizalez A.D., Miranda-Díaz A.G., Cardona-Muñoz E.G. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 3425617.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. М., 2015.

16. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач* 2009; 9: 43–44.
17. Бакулин И.С., Захарова М.Н. Современные подходы к ведению пациентов с хронической полиневропатией. *Нервные болезни* 2016; 3: 48–56.
18. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja M., Vinik A.I., Boulton A.J.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 629–638.
19. Papanas N., Ziegler D. Emerging drugs for diabetic peripheral neuropathy and neuropathic pain. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016; 21(4): 393–407.
20. Rahimi-Madiseh M., Malekpour-Tehrani A., Bahmani M., Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9(9): 825–831.
21. Oyenihni A.B., Ayeleso A.O., Mukwevho E., Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 515042.
22. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(18): 2721–2731.
23. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. *Curr Top Med Chem* 2015; 15(5): 458–483.
24. Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Ciejka E., Skibska B. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep* 2011; 63(4): 849–858.
25. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J.  $\alpha$ -Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(2): 227–250.
26. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(12): 1021–1027.
27. Ghibu S., Richard C., Vergely C., Zeller M., Cottin Y., Rochette L. Antioxidant properties of an endogenous thiol: alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54(5): 391–398.
28. Bast A., Haenen G.R. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors* 2003; 17(1–4): 207–213.
29. Suh J.H., Shenvi S.V., Dixon B.M., Liu H., Jaiswal A.K., Liu R.M., Hagen T.M. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(10): 3381–3386.
30. Ou P., Tritschler H.J., Wolf S.P. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1995; 50(1): 123–126.
31. Lodge J.K., Traber M.G., Packer L. Thiol chelation of  $\text{Cu}^{2+}$  by dihydrolipoic acid prevents human low density lipoprotein peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1998; 25(3): 287–297.
32. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P., Klevesath M., Hofmann M., Ulrich H., Wahl P., Ziegler R., Tritschler H., Halliwell B., Nawroth P.P. Alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(11–12): 1495–1500.
33. Androne L., Gavan N.A., Veresiu I.A., Orasan R. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo* 2000; 14(2): 327–330.
34. Gorca A., Asanowicz-Antkowiak K. Prophylaxis with alpha-lipoic acid against lipopolisaccharide-induced brain injury in rats. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57(2): 141–146.
35. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J., Haring H.U. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors* 1999; 10(2–3): 169–174.
36. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes* 2001; 50(6): 1464–1471.
37. Moini H., Tirosh O., Park Y.C., Cho K.J., Packer L. R-alpha-lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397(2): 384–391.
38. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X., Van Huysen C., Greene D.A. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49(6): 1006–1015.
39. van Dam P.S., van Asbeck B.S., Van Oirschot J.F., Biessels G.J., Hamers F.P., Marx J.J. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(5): 417–424.
40. Ford I., Cotter M.A., Cameron N.E., Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 2001; 50(8): 868–875.
41. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D., Raya A., Wittrock D.A., Tritschler H., Low P.A. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18(8): 1160–1167.
42. Nickander K.K., McPhee B.R., Low P.A., Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(5): 631–639.
43. Najafi R., Sharifi A.M., Hosseini A. Protective effects of alpha lipoic acid on high glucose-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Metab Brain Dis* 2015; 30(3): 731–738.
44. Kim H.J., Chang E.J., Kim H.M., Lee S.B., Kim H.D., Kim G.S., Kim H.H. Antioxidant alpha-lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor-kappaB DNA binding and prevents in vivo bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(9): 1483–1493.
45. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G., Kim Y.N., Kwon T.K., Park J.Y., Lee K.U., Kim J.G., Lee I.K. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. *Exp Mol Med* 2007; 39(1): 106–113.
46. Zhang W.J., Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J* 2001; 15(13): 2423–2432.
47. Ogborne R.M., Rushworth S.A., O'Connell M.A. Alpha-lipoic acid-induced heme oxygenase-1 expression is mediated by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and p38 mitogen-activated protein kinase in human monocytic cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10): 2100–2105.
48. Heitzer T., Finckh B., Albers S., Krohn K., Kohlschütter A., Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31(1): 53–61.
49. Hoffman M., Zimmer G. Lipoate prevention of diabetic microangiopathy. In: Fuchs J., Packer L., Zimmer G., editors. *Lipoic acid in health and disease*. N.Y.: Marcel Dekker; 1997. p.168–174.
50. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A., Khan-Merchant N., Menon R.G., Parthasarathy S., Khan B.V. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005; 111(3): 343–348.
51. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38(12): 1425–1433.
52. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid.

- A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22(8): 1296–1301.
53. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrlich D., Novosadova M., O'Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *The SYDNEY Trial. Diabetes Care* 2003; 26(3): 770–776.
  54. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004; 3(3): 173–189.
  55. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2): 114–121.
  56. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R., Reljanovic M., Lobisch M., Schütte K., Nehrlich D., Tritschler H.J., Mehnert H., Ziegler D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16(12): 1040–1043.
  57. Reljanovic M., Reichel C., Rett K., Lobisch M., Schuette K., Möller W., Tritschler H.J., Mehnert H. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid). A two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res* 1999; 31(3): 171–179.
  58. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365–2370.
  59. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22(8): 1296–1301.
  60. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2054–2060.
  61. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20(3): 369–373.
  62. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 377–385.
  63. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279.
  64. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(4): 465–471.
  65. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications* 2016; 30(2): 350–356.
  66. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Строков И.А., Гурьева И.В. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 1: 60–68.
  67. Gilron I., Tu D., Holden R., Jackson A.C., Ghasemlou N., Duggan S., Vandenberg E., Milev R. Pain Improvement With Novel Combination Analgesic Regimens (PAIN-CARE): randomized controlled trial protocol. *JMIR Res Protoc* 2017; 6(6): e111.
  68. Han Y., Wang M., Shen J., Zhang Z., Zhao M., Huang J., Chen Y., Chen Z., Hu Y., Wang Y. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on negative and positive symptoms of (type 2) diabetic peripheral neuropathy. *Minerva Endocrinol* 2016. [Epub ahead of print].
  69. Kucukgoncu S., Zhou E., Lucas K.B., Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2017; 18(5): 594–601.
  70. Mohammadi V., Dehghani S., Askari G. Does alpha-lipoic acid supplement regulate blood pressure? A systematic review of randomized, double-blind placebo-controlled clinical trials. *Int J Prev Med* 2017; 8: 33.
  71. Bao X.H., Xu J., Chen Y., Yang C.L., Ye S.D. Alleviation of podocyte injury: the possible pathway implicated in anti-inflammation of alpha-lipoic acid in type 2 diabetics. *Aging Clin Exp Res* 2014; 26(5): 483–489.
  72. Nebbioso M., Pranno F., Pescosolido N. Lipoic acid in animal models and clinical use in diabetic retinopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(13): 1829–1838.
  73. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Гришина Д.А. Полиневропатия и предиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции. *Нервные болезни* 2016; 2: 24–28.

## Lipoic Acid in Pathogenetic Therapy of Diabetic Polyneuropathy: Review of Experimental and Clinical Studies

I.S. Bakulin and M.N. Zakharova

Diabetes is a major medical and social problem. Diabetic polyneuropathy is the most common complication of diabetes affecting nearly half of patients. Pathogenesis mechanisms of diabetic polyneuropathy include hyperglycemia, oxidative stress, impairment of microcirculation and other factors. Therapeutic strategy is based on correction of hyperglycemia and symptomatic treatment of neuropathic pain.  $\alpha$ -lipoic acid is the only drug product for pathogenetic treatment of diabetic polyneuropathy with efficacy supported by clinical evidence. Experimental studies suggested that the effects of  $\alpha$ -lipoic acid are mediated primarily by its antioxidant properties, ability to improve microcirculation and to correct endothelial dysfunction, and by its anti-inflammatory activity. Clinical studies and several meta-analyses demonstrated improvement of positive and negative symptoms, and delay of diabetic polyneuropathy progression with  $\alpha$ -lipoic acid treatment. We discuss major results of experimental and clinical studies of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetes. Recommendations for clinical practice are provided.

**Key words:** lipoic acid, pathogenetic treatment, diabetes, diabetic polyneuropathy, experimental studies, clinical studies.