

Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Л.В. Журавлёва,
Н.А. Лопина

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Статья посвящена рассмотрению особенностей сосудистых поражений у больных сахарным диабетом 2-го типа, которые составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска, и методам фармакотерапевтической их коррекции. Рассмотрены современные патогенетические механизмы повреждения сосудистой стенки у указанной группы больных, способствующие быстрому прогрессированию атеросклероза и развитию кардиоваскулярных событий. Особое внимание уделено роли оксидантного стресса, атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции, обоснована необходимость многофакторной патогенетической терапии в профилактике и лечении сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа. Систематически изложены особенности воздействия альфа-липоевой кислоты на метаболические процессы в организме, её роль в системе антиоксидантной защиты, а также её цитопротекторные свойства. Основываясь на данных доказательной медицины, приведены развёрнутые схемы применения препаратов альфа-липоевой кислоты, обоснована рациональность её использования в комбинированной терапии для снижения резидуального сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция.

Заболееваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) неуклонно растёт. Кардиоваскулярная смертность у больных СД2 превышает анало-

гичный показатель в общей популяции в 3 раза. Риск развития острого инфаркта миокарда в этой группе в 6-10 раз, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами без сопутствующего СД [1]. Поэтому пациентов с СД2 относят к группе очень высокого кардиоваскулярного риска. Ведущее место среди сердечно-сосудистой патологии в этой группе

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр-т Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

принадлежит ишемической болезни сердца, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Для пациентов с СД характерно более раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность поражения преимущественно дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [2]. На фоне проведения адекватной статинотерапии у пациентов с СД2 остаётся высоким остаточный (резидуальный) сердечно-сосудистый риск, для снижения которого необходима рациональная фармакотерапия, основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе развития сосудистых осложнений СД [3,4].

Патогенез сосудистых осложнений при СД2.

Повреждение сосудов, обуславливающее высокий кардиоваскулярный риск у этой группы пациентов, является сложным многокомпонентным процессом и развивается при взаимодействии целого ряда патогенетических механизмов.

Обязательными звеньями патогенеза сосудистых осложнений при СД, наряду с дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью, гипергликемией, гликированием белков, активацией полиолового пути утилизации глюкозы, дислипидемией, являются неконтролируемые реакции свободнорадикального окисления с развитием оксидантного стресса, воспаление, дисфункция эндотелия, нарушение коагуляции [3,5].

Ещё в 1987 г. S. Wolff и сотрудники впервые показали, что основная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликированию с образованием поздних продуктов гликирования (AGE's - advanced glycation end-product) и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. В физиологических условиях в организме имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Окислительный стресс, развивающийся при СД, сопровождается нарушением равновесия между постоянным увеличением количества оксидантов с активацией перекисного окисления липидов и системой АОЗ. Образование глутатиона задерживается в условиях гипергликемии. Доказано также, что активация ферментов полиолового пути утилизации глюкозы сопровождается снижением содержания восстановленного глутатиона диальдегида и активности глутатиона. Оксидантный стресс при СД развивается в результате: 1) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении

углеводов, формирующих комплексы с различными белками при аутоокислении жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; 2) снижения активности АОЗ (глутатиона, глутатионпероксидазы, каталазы, супероксиддисмутаза, витаминов К, Е, С, таурина, каротина, мочевой кислоты и коэнзима Q10, альфа-липоевой кислоты); 3) нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы [3,6].

Гликирование белков является неотъемлемым компонентом поражения сосудов у больных СД и обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминоклассами различных белков различные соединения, участвующие в обмене и являющиеся исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ - AGE's. Период их полураспада более длительный, чем белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). AGE's являются самостоятельными атерогенными факторами, так как способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Образование AGE's на белках базальной мембраны приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции. При СД состояние оксидантного стресса постоянно поддерживается вследствие аутоокисления глюкозы, неферментативного гликирования белков с образованием AGE's. Данные нарушения способствуют усилению процессов перекисидации липидов, образованию модифицированных липопротеинов, усилению накопления их в пенистых клетках, являющихся основой атеросклеротического повреждения крупных сосудов. Именно модифицированные ЛПНП играют ключевую роль в атерогенезе вследствие низкого сродства к апо-В/Е-рецепторам клеток, и своей способности повреждать эндотелий, так как при дефектной конформации частицы окисленных ЛПНП перестают «узнаваться» своими специфическими рецепторами моноцитов-макрофагов, которые переносят ЛПНП в стенки сосудов. Происходит активация сквенджер-рецепторов макрофагов с последующим неспецифическим эндоцитозом — сквенджер-захватом липидов, обусловленным гиперхолестеринемией и окислением липопротеинов низкой плотности. По такому пути удаление ЛПНП происходит быстрее, чем при рецептор-опосредованном. Однако в результате сквенджер-захвата в эндотелий и интиму артерий попадает большое количество модифицированных ЛПНП [5,6].

ОГЛЯДИ

Кроме того, у больных СД2 инсулинорезистентность активирует липолиз в адипоцитах, в кровь поступает большое количество свободных жирных кислот. В печени часть из них служит субстратом для синтеза триглицеридов и избыточной продукции ЛПОНП. Печеночная липаза превращает ЛПОНП в мелкие плотные частицы ЛПНП, которые быстро окисляются, что способствует их проникновению в субэндотелиальное пространство и тем самым усиливает процесс развития атеросклеротических поражений. Одновременно происходит уменьшение концентрации ЛПВП – частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. ЛПВП изменяются, становясь качественно более мелкими, и быстрее выводятся из организма, способны окисляться, метаболизироваться. Таким образом, у больных СД2 имеет место развитие комбинированной дислипидемии – увеличивается количество АпоВ-содержащих частиц – триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПОНП, мелких и плотных частиц холестерина ЛППП, снижается уровень АпоАI-содержащих частиц холестерина ЛПВП. Гликозилирование способствует образованию реактивных форм кислорода, инициирующих окисление ЛПНП, которые становятся еще более атерогенными. В исследованиях MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) и CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) было показано, что уровни модифицированных липопротеидов, богатых триглицеридами, коррелируют с тяжестью ИБС, а уровень триглицеридов плазмы является независимым фактором риска ИБС и развития кардиоваскулярных событий [7]. В настоящее время установлено, что увеличение уровней триглицеридов, модифицированных ЛПНП и снижение уровней ЛПВП являются независимыми факторами риска ИБС.

Жировая ткань гормонально активна, и в условиях инсулинорезистентности вырабатывает большие количества провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , которые способствуют активации способности макрофагов модифицировать ЛПНП. Окисленные формы ЛПНП, обладая прямым цитотоксическим эффектом, проникают в эндотелий и повреждают его. При этом на поверхности эндотелия стимулируется адгезия моноцитов, которые в субэндотелиальном пространстве приобретают свойства макрофагов, секретирующих биологически активные вещества (хемотоксины, митогены, факторы роста). Происходит миграция и пролиферация гладкомышечных

клеток и фибробластов из медиа в интиму, где активизируется синтез соединительной ткани. Дисфункция эндотелия, возникающая в итоге, приводит к уменьшению синтеза и выделения вазодилататоров и антикоагулянтов (оксида азота, простациклина, брадикинина и др.) и активации образования вазоконстрикторов (РААС, эндотелинов, тромбоспандина и др.), т.е. формируются условия для развития атеросклеротического процесса. Дисфункция эндотелия развивается на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, так как потеря регуляторной способности эндотелия (нарушение эндотелийзависимой вазодилатации) лежит в основе всех макрососудистых осложнений сахарного диабета [5]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является ранним и неотъемлемым компонентом в патогенезе атеросклероза у больных СД и в настоящее время рассматривается как начальный этап атерогенеза. Кроме того, она играет ведущую роль и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим разрывом ее поверхности. При повреждении эндотелия или нарушении его функции происходит нарушение обмена липопротеинов, в то же время развитие дисфункции эндотелия может быть результатом нарушений липидного обмена. Таким образом, создается своеобразная положительная обратная связь между состояниями липидного обмена и эндотелия. Эндотелиальная дисфункция характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ, что способствует уменьшению вазодилатации, активации воспаления и тромбообразования [1,5].

Вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь при стимуляции эндотелия, а также при его активации и повреждении.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, но резко увеличивается при активации эн-

дотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

Эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя или активации. Неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным, антиадгезивным и сосудорасширяющими свойствами, в то время как активированные – прокоагулянтным, проадгезивным и сосудосуживающим эффектами. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и молекул адгезии клетки, изменяет концентрацию и активность белков, вовлеченных в процесс регуляции тонуса сосудов, например, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина [1].

Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам: гипергликемии, воздействию конечных продуктов гликозилирования, свободных радикалов, воспалительных цитокинов, холестерина. Ведущим звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является нарушение синтеза и выделения оксида азота (NO), важного эндотелиального вазодилатирующего фактора, участвующего в регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, NO опосредует эффекты таких эндотелийзависимых вазодилаторов, как ацетилхолин, брадикинин, гистамин и другие, тормозит образование эндотелийзависимых вазоконстрикторов (эндотелинов, ангиотензина, тромбоксана), блокирует высвобождение норадреналина из окончаний симпатической нервной системы и образование эндотелием ангиотензина. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов путём удаления избытка ионов кальция из них вследствие активации кальцийзависимых кальциево-калиевых каналов, что препятствует образованию тромбов, поскольку

кальций необходим на всех этапах тромбообразования, а также уменьшает тромбогенный эффект тромбоцитов путём предотвращения действия вазоконстрикторов (тромбоксана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами. NO уменьшает экспрессию молекул адгезии, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, тем самым, препятствуя развитию и прогрессированию атеросклероза [1,5].

Оксид азота постоянно образуется из L-аргинина при участии эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) и выделяется из эндотелия. Активность eNOS преимущественно выражена в эндотелии артериальных сосудов и минимальна в эндотелии капилляров и вен. В результате развития оксидантного стресса снижается уровень оксида азота, что ещё больше повреждает эндотелий. Оксид азота вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO₂) и нитрат (NO₃), 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 eNOS, уменьшает ее содержание в эндотелии. Таким образом, свободные кислородные радикалы, накапливаясь в клетках, становятся своеобразной «ловушкой» для NO, который при этом, превращаясь в пероксинитрит, еще больше увеличивает окислительный потенциал, стимулирует адгезию на поверхности эндотелия клеток крови.

Согласно экспериментальным данным, в области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтетаз оксида азота. В физиологических условиях взаимодействие оксида азота с супероксид-анионом происходит постоянно. Однако, в норме функционирует сильная антиоксидантная защита, которая поддерживает баланс между O₂ и NO, тем самым предохраняя эндотелий от повреждения. Сдвиг равновесия в сторону свободных радикалов кислорода

Таблица. Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t-PA (тканевой активатор плазминогена), тромбомодулин, простаглицлин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 (ингибиторы активатора плазминогена), эндотелин-1
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	<u>Констрикторы:</u> эндотелин, тромбоксан A ₂ , ангиотензин II <u>Дилататоры:</u> NO, PGI-2 (простаглицлин) и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), FGFb (фактор роста фибробластов) и другие факторы

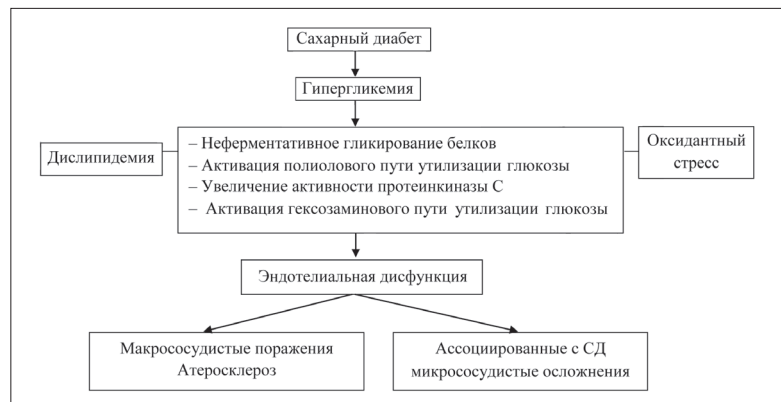


Рисунок. Многоступенчатый процесс поражения сосудистой стенки при СД

ведет к образованию токсического пероксинитрита, вызывающего повреждение клеточных мембран, ДНК клеток, мутациям, перекисному окислению липидов, усилению апоптоза. Оксидантный стресс повышает экспрессию адгезивных молекул эндотелия, факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, характерных для атеросклероза.

Альфа-липовая кислота. В недавно проведенном исследовании Yi X. и соавт. доказано, что снижение экспрессии генов синтетазы альфа-липовой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом аполипопротеина Е, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты, усилением системного перекисного окисления липидов [8]. Доказано также, что дефицит синтетазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей- α (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивным протеином-1 (MCP-1), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [5].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также является кофактором ряда метаболических процессов, и выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие [9].

АЛК представляет собой рацемическую

смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора карра-В – NF- κ B [10-12].

Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме – и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток, благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом». Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С – гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК, отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ), в настоящее время хорошо изучены и доказаны [3,13,14].

Большой интерес представляет изучение её влияния на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, то есть, на основные компоненты, составляющие кардиоваскулярный риск у пациентов с СД2.

В экспериментальных исследованиях показаны гипогликемические свойства АЛК [15]. В исследовании Zhang Y. и соавт. в группе пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и ожирением, принимающих АЛК в дозировке 600 мг в сутки, достоверно повышался индекс инсулинчувствительности периферических тканей, что стимулировало улучшение усвоения глюкозы клетками и процессы сохранения гликогена в мышцах [16]. В исследовании Kamenova P. и соавт. также была доказана

способность АЛК, принимаемой по 600 мг в сутки, повышать чувствительность к инсулину у больных с СД2 [17]. В проведенном недавно рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Porasuphatana S. и соавт. было продемонстрировано дозозависимое влияние АЛК на снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных с СД2 [18].

Кроме того, АЛК оказывает цитопротекторное действие на β -клетки поджелудочной железы, так как процессы их апоптоза также связаны с оксидантным стрессом. АЛК также ингибирует процессы гликирования белков и формирования конечных продуктов гликозилирования – важных патогенетических механизмов повреждения сосудов у больных с СД [19]. Ansar H. и соавт. показали, что назначение АЛК (100 мг в/в) пациентам с СД2 увеличивало инсулинозависимую утилизацию глюкозы всем телом на 59% [20]. Высказано предположение о том, что АЛК является антиоксидантом, защищающим сульфгидридные группы системы транспортеров глюкозы (Glut-1 и Glut-4). В другом исследовании 10-дневное перфузионное введение 500 мг АЛК привело к значительному повышению инсулинозависимой утилизации глюкозы на 30% и увеличению индекса инсулинчувствительности у больных СД2 [3].

В последнее время доказано воздействие АЛК на ключевой фермент, обеспечивающий нормальный метаболизм в клетках – аденозинмонофосфатактивированную протеинкиназу (АМПК). АМПК выступает в роли датчика энергии в клетке. Активированная АМПК подавляет катаболические процессы, связанные с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. Активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению ИР. Например, возрастание 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 путём стимуляции анаболических и угнетению катаболических нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита и к ожирению [21-23].

Согласно накопленным экспериментальным данным, установлено взаимодействие АЛК и АМПК. Так, в периферических тканях АЛК повышает активность АМПК, а на уровне ЦНС – снижает активность данного фермента. Было показано, что у тучных мышей с предрасположенностью к СД отмечалось резкое снижение содержания АМПК в мышечной ткани. Введение же АЛК этим животным повышало содержание АМПК в мышцах, что сопровождалось увеличением инсулиностимулированной утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска СД, благодаря подавлению накопления триглицеридов. В то же время, АЛК угнетала активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводило к снижению аппетита и уменьшению массы тела у экспериментальных животных [24-26]. В исследовании Koh и соавт., проводившемся на 360 больных с СД2, введение 1800 мг АЛК в сутки способствовало умеренному снижению массы тела при ожирении [27].

В экспериментальных исследованиях показано, что АЛК является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), 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 PPAR α – в печени и мышцах. Доказано, что АЛК активирует данные рецепторы, что приводит к снижению инсулинорезистентности, благодаря повышению окисления свободных жирных кислот в печени, что сопровождается снижением их концентрации в крови и уменьшением содержания триглицеридов и ЛПОНП, формированием адипоцитов малых размеров, у которых способность к накоплению свободных жирных кислот превышает возможности крупных жировых клеток, снижением содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах, а также подавлением накопления жира в мышцах, сердце, печени, поджелудочной железе, повышением концентрации адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами, активацией транспортеров глюкозы [28].

Альфа-липоевая кислота и эндотелиальная дисфункция. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенный ингибитор NO-синтетазы, нарушает синтез антиатерогенного NO и, тем самым, участвует в патогенезе атеро-

ОГЛЯДИ

склероза. Даже у здоровых лиц при введении АДМА происходит сужение сосудов, умеренно повышается артериальное давление, нарушается эндотелийзависимая сосудистая реакция на ацетилхолин. Доказано, что повышенная концентрация АДМА является предиктором сердечно-сосудистых событий в различных популяциях, включая пациентов с СД2, а кроме того, маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак [3,5,29]. Высокие уровни АДМА ассоциировались с повышением кардиоваскулярной смертности [30-32]. По данным проведенных исследований на животных моделях было доказано, что альфа-липоевая кислота улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию путём повышения активности эндотелиальной NO-синтазы и улучшения биодоступности NO [33].

В относительно недавно проведенных исследованиях у больных с СД2 также было показано положительное влияние АЛК на эндотелиальную функцию. В частности, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Mittermayer F. и соавт. у пациентов с СД2 выявлено достоверное снижение уровня АДМА в подгруппе пациентов, получающих инъекционно 600 мг АЛК в течение трёх недель [29]. В пилотном исследовании Chang J. и соавт. у пациентов с СД2 с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, также было продемонстрировано достоверное снижение уровня АДМА в плазме крови в подгруппе пациентов, получавших АЛК 600 мг в сутки в течение 12 недель с 1,68 с до 1,31 мкмоль ($p=0,001$) [34]. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Heinisch V. и соавт. у пациентов с СД2 оценивались эндотелийзависимая и независимая вазодилатация по кровотоку на предплечье. Было показано достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации в подгруппе пациентов, получавших АЛК инъекционно в дозировке 600 мг в течение 21 дня [35]. В исследовании Xiang G. и соавт. у пациентов с НТГ приём АЛК в дозировке 300 мг перед проведением теста толерантности уменьшал дисфункцию эндотелия, индуцированную острой гипергликемией [36]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) также сравнивалось влияние АЛК в дозировке 300 мг в сутки и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана в дозировке 150 мг в сутки, назначаемых в течение месяца, на эндотелиальную дисфунк-

цию. Было показано, что применение АЛК в качестве моно- или комбинированной терапии с ирбесартаном у пациентов с метаболическим синдромом способствовало улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, оцениваемой по кровотоку на плече [37].

Важным маркером повреждения эндотелия является повышенная концентрация в крови тромбомодулина (CD141) – рецептора тромбина, экспрессированного на мембранах эндотелиальных клеток. Тромбомодулин, связывая тромбин, изменяет его свойства: тромбин теряет способность усиливать процессы коагуляции, превращать фибриноген в фибрин, приобретает способность активировать плазменные факторы (протеин С и ингибитор фибринолиза), превращаясь из активного коагулянта в антикоагулянт [3,5]. В исследовании Morgos M. и соавт. у пациентов с СД применение АЛК в дозировке 600 мг в сутки в течение 18 мес. приводило 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 ($p < 0,05$) [38].

Хорошо известно, что в основе патогенеза атеросклеротического процесса лежат иммунновоспалительные реакции. Ещё на ранних стадиях атерогенеза, во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий, лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов, благодаря усилению экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и межклеточных ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий, в том числе, у больных СД2 [5].

В развитии дисфункции эндотелия при СД2 важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF- κ B), который является одним из главных транскрипционных факторов, чувствительных к оксидантному стрессу и действию модифицированных ЛПНП. Он представляет семейство цитоплазм-

матических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками генов. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию цитокинов IL-1β, TNF-α, вазопрессора эндотелина-1, факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, хемотаксиса, опосредованно вызывая воспаление, лежащее в основе атеросклеротического процесса, и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки [3,5]. По данным Ying Z. и соавт., АЛК блокирует активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, независимо от антиоксидантной функции. Имеются данные о том, что назначение 600 мг АЛК приводит к снижению повышенного уровня NF-κB в моноцитах крови у больных СД [12]. Показано, что АЛК снижает экспрессию VCAM-1, ICAM-1, адгезию моноцитов, уровень TNF-α. В уже упомянутом исследовании ISLAND было показано достоверное снижение уровня IL-6 – важного маркера воспаления, обнаруживаемого в атеросклеротических бляшках, на 15% от исходного уровня у пациентов, принимающих АЛК 300 мг в сутки в течение четырех недель [37].

Альфа-липоевая кислота и дислипидемия.

В многочисленных моделях на животных изучалось влияние АЛК на показатели липидного обмена. Было показано влияние АЛК на уменьшение дисфункции эндотелия и уменьшение показателей дислипидемии при ожирении [25]. А у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, наряду с улучшением показателей углеводного обмена и оксидатного стресса, регистрировалось достоверное предотвращение повышения уровня общего холестерина и атеросклеротического повреждения сосудов в подгруппе, получавшей АЛК [39]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, проводившемся в Новой Зеландии на белых кроликах с индуцированной гиперхолестеринемией: показано, что применение АЛК в дозе 4,2 г/кг в сутки способствовало уменьшению уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, повышению уровня ЛПВП, снижению атеросклеротического повреждения сосудов [40]. В исследовании Xu J. и соавт. также продемонстрировано снижение уровней триглицеридов, общего холестерина, снижении уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и СРБ, повышение уровня ЛПВП при использовании АЛК в качестве комбинированной терапии у крыс, получавших гиперхолестериновую диету [41]. Sena S.M. и соавт. продемонстрировали значи-

тельное снижение уровня общего холестерина и не-ЛПВП у больных СД крыс, получавших гиперхолестериновую диету, которым внутрибрюшинно вводили АЛК (50 мг/кг массы тела) в сравнении с группой контроля [33]. Butler A. и соавт. сообщили о снижении постпрандиального уровня триглицеридов на 42% и ЛПОНП у самцов крыс, получавших АЛК в течение 5 недель, что связывают с уменьшением липогенеза *de novo* [19].

В относительно недавно проведенном исследовании Mogueau R. и соавт. показано влияние АЛК на уровень триглицеридов у генетически модифицированных крыс с врожденным ожирением и СД. С возраста 5 недель животным давали по 200 мг R-альфа-липоевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки. Этим животным, получавших АЛК на протяжении 5 недель эксперимента, сравнили с контрольной группой крыс. Все животные получали специальную атерогенную диету. Содержание триглицеридов плазмы крови к окончанию исследования выросло по сравнению с начальным уровнем. В группе экспериментальных животных, получавших АЛК, уровень триглицеридов удвоился, в то время как в контрольной группе он возрос более чем на 400%. В заключение исследования была изучена печень животных и обнаружено повышенное содержание гликогена у крыс, получавших АЛК, что свидетельствовало о том, что большая часть потребляемых углеводов сохранялась в виде гликогена, а не превращалась в триглицериды [42].

В многочисленных работах изучалось гиполлипидемическое влияние АЛК у людей. Harding S.V. и соавт. наблюдали снижение уровня триглицеридов и сдвиг в сторону более крупных, менее атерогенных частиц ЛПНП у больных без СД с синдромом поликистозных яичников [7]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Gianturco V. и соавт. также сообщали о достоверном повышении уровня ЛПВП и незначительном снижении ЛПНП у больных СД2, получавших АЛК в дозировке 400 мг в сутки, в сравнении с группой контроля [43]. Wollin S. и соавт. также сообщали о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [44]. В исследовании Kim H. и соавт. при применении АЛК в дозировке 1200 мг в сутки в течение 12 недель у пациентов с ожирением наблюдалось снижение уровня общего холестерина на 8% и недостоверное снижение уровня ЛПНП [10, 22]. В исследовании Koh E. и соавт. не было отмечено достоверного влияния на дислипидемию у 360 больных СД2 с ожирением, получав-

ОГЛЯДИ

ших АЛК в дозировке 1800 мг в сутки, однако наблюдалось достоверное снижение массы тела [27]. В исследовании Zhang Y. и соавт. изучалось влияние инъекционного введения 600 мг АЛК в течение двух недель на липидный обмен, показатели оксидантного стресса, воспаления, инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и НТГ. Наряду с уменьшением инсулинорезистентности – индекс инсулинчувствительности (ИЧИ) вырос на 41%, достоверно уменьшились уровни малонового диальдегида (МДА), провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-6, наблюдалось снижение уровня СЖК, общего холестерина, ЛПНП, мелких плотных ЛПНП, модифицированных ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов ($p < 0,01$) [35]. В исследовании Lim S. и соавт. на экспериментальной модели было показано снижение частоты рестенозов после стентирования при пероральном приёме АЛК, а также снижение частоты рестенозов при покрытии стентов АЛК за счёт подавления гиперплазии неоинтимы и ингибирования пролиферации клеток гладких мышц сосудов [45].

Альфа-липоевая кислота в течение многих лет применяется для лечения диабетической нейропатии, однако, основываясь на данных результатов, проведенных в последнее время исследований, оправданным является применение данного препарата для лечения и профилактики сосудистых осложнений СД.

В настоящее время в многочисленных исследованиях установлена безопасность применения АЛК в суточных дозах вплоть до 2100 мг. В том числе, не выявлено долгосрочных неблагоприятных эффектов АЛК. При изучении фармакокинетики АЛК было установлено, что при внутривенном введении препарата наблюдалась линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого препарата от 200 до 1200 мг. При пероральном приёме АЛК линейная зависимость концентрации препарата в плазме от дозы находилась в границах 50-600 мг. Для лечения сосудистых осложнений СД в качестве начальной терапии рекомендовано использование внутривенных инфузий с последующим переходом на капсулированную форму препарата. Следует отметить, что большинством исследователей рекомендуется применение 600 мг в сутки с точки зрения доказанной клинической эффективности и безопасности [3,46,47].

Диалипон® – отечественный препарат альфа-липоевой кислоты («Фармак»), представляет собой меглюминовую соль тиоктовой кислоты и присутствует на рынке в виде капсул 300 мг,

3% раствора для инфузий в ампулах по 10 мл и 20 мл, вводимого после разведения 0,9% раствором натрия хлорида, а также в форме готового 1,2% раствора для инфузий во флаконах по 50 мл (Диалипон® Турбо). 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.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность внутривенного и перорального применения АЛК, действующей на все звенья патогенеза сосудистых осложнений у больных СД, в том числе, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, свидетельствуют о рациональном использовании в комплексной терапии препаратов альфа-липоевой кислоты. Однако необходимы дальнейшие исследования, доказывающие влияние препаратов АЛК на снижение кардиоваскулярного риска у данной группы пациентов.

Список использованной литературы

1. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // *Fund. Res.* 2011, N 7, 248-252.
2. Maritim A.C., Sanders R.A. et al. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants // *J. Biochem. Molec. Toxicol.* 2003, 17, 24-38.
3. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid // *Front. Pharmacol.* 2011, 2, 69.
4. Poh Z.X., Goh K.P. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus // *Endocr. Metab. Immune Disorders - Drug Targets.* 2009, 9, 392-398.
5. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.
6. Мохорт Т.В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете // *Медицинские новости.* 2011, № 3, 67-71.
7. Harding S.V., Rideout T.C., Jones P.J. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk // *J. Diet. Suppl.* 2012, 9, Suppl. 2, 116-127.
8. Yi X., Xu L., Hiller S. et al. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis.* 2012, 223, Suppl.1, 137-143.
9. Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007, 4, 89-102.

10. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity // *Exp. Molec. Med.* 2007, 39, 106-113.
11. Lee H.A., Hughes D.A. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA // *Exper. Gerontol.* 2002, 37, Suppl. 2-3, 401-410.
12. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. et al. Evidence that -lipoic acid inhibits NF -B activation independent of its antioxidant function // *Inflammation Res.* 2011, 60, 219-225.
13. Oliveira A.M. de, Rond P.H., Luzia L.A. et al. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial // *Diab. Res. Clin. Practice.* 2011, 92, 253-260.
14. Rahman S.T., Merchant N., Haque T. et al. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap.* 2012, 17, Suppl. 2, 139-145.
15. Xiang G., Pu J., Yue L. et al. Alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose // *Metabolism.* 2011, 60, Suppl. 4, 480-485.
16. Zhang Y., Han P., Wu N. et al. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity (Silver Spring).* 2011, 19, 1647-1653.
17. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid // *Hormones (Athens).* 2006, 5, 251-258.
18. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo controlled study // *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 2012, 21, Suppl.1, 12-21.
19. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2003, 52, 102-110.
20. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F. et al. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi Med. J.* 2011, 32, 584-588.
21. Kahn B.B., Alquieret T. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metab.* 2005, 1, 15-25.
22. Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C. et al. Antiobesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase // *Nature Med.* 2004, 10, 727-733.
23. Kola B., Boscaro M., Rutter G.A. et al. Expanding role of AMPK in endocrinology // *Trends in Endocrinol. Metabol.* 2006, 17, 205-215.
24. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 332, 885-891.
25. Lee W.J., Lee I.K., Kim H.S. et al. Lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005, 25, 2488-2494.
26. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature.* 2004, 428, 569-574.
27. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A. et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects // *Am. J. Med.* 2011, 124, 851-858.
28. McCarty M.F., Barroso-Aranda J., Contreras F. et al. The "rejuvenatory" impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR-c coactivator-1a // *Med. Hypotheses.* 2008, doi:10.1016/j.mehy.2008.07.043.
29. Mittermayer F., Pleiner J., Francesconi M., Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus // *Translat. Res.* 2010, 155, 6-9.
30. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Krugluger W. et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* 2006, 189, 236-240.
31. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Shnawa N. et al. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria // *Diab. Med.* 2007, 24, 81- 86.
32. Tarnow L., Hovind P., Teerlink T. et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diab. Care.* 2004, 27, 765-769.
33. Sena C.M., Nunes E., Louro T. et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats // *Brit. J. Pharmacol.* 2008, 153, 894-906.
34. Chang J.W., Lee E.K., Kim T.H. et al. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study // *Am. J. Nephrol.* 2007, 27, 70-74.
35. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010, 40, 148-154.
36. Xiang G.D., Sun H.L., Zhao L.S. et al. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 2008, 68, 716-723.
37. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. 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, 343-348.
38. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an explor-

ОГЛЯДИ

- atory study // Diab. Res. Clin. Practice. 2001, 52, 175-183.
39. Yi X., Maeda N. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet // Diabetes. 2006, 55, 2238-2244.
 40. Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M. et al. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit // Biomed. Pharmacother. 2008, 62, Suppl.10, 716-722.
 41. Xu J., Yang W., Deng Q. et al. Flaxseed oil and α -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet // Lipids in Health and Disease. 2012, 11, 148.
 42. Moreau R. et al. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and down-regulating liver triacylglycerol secretion // Arch. Biochem. Biophys. 2009, 485, Suppl.1, 63-71.
 43. Gianturco V., Bellomo A. et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? // Arch. Gerontol. Geriatrics. 2009, 49, Suppl.1, 129-133.
 44. Wollin S.D., Wang Y., Kubow S., Jones P.J. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster // The J. Nutr. Biochem. 2004, 15, Suppl.7, 402-410.
 45. Lim S.Y., Bae E.H. et al. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model // J. Cardiol. 2009, 54, N 3, 375-385.
 46. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // Biochim. Biophys. Acta. 2009, 1790, 1149-1160.
 47. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // Nutr. Rev. 2008, 66, 646-657.

(Надійшла до редакції 10.10.2013)

Використання альфа-ліпоєвої кислоти у хворих дуже високого кардіоваскулярного ризику із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Л.В. Журавльова, Н.А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

Резюме. Стаття присвячена розгляду особливостей судинних уражень у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які складають групу дуже високого кардіоваскулярного ризику, і методам фармакотерапевтичної їх корекції. Досить докладно розглянуті сучасні патогенетичні механізми ушкодження судинної стінки у вказаній групі хворих, що сприяють швидкому прогресуванню атеросклерозу та розвитку кардіоваскулярних подій. Особливу увагу приділено ролі оксидантного стресу, атерогенної дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції, обґрунтована необхідність багатофакторної патогенетичної терапії у профілактиці та лікуванні судинних ускладнень при цукровому діабеті 2-го типу.

Систематично викладені особливості впливу альфа-ліпоєвої кислоти на метаболічні процеси в організмі, її роль у системі антиоксидантного захисту, а також її цитопротекторним властивостям. Ґрунтуючись на даних доказової медицини, наведені розгорнуті схеми застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, обґрунтована раціональність її використання в комбінованій терапії для зниження резидуального серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: альфа-ліпоєва кислота, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

Use of alpha-lipoic acid in patients at very high cardiovascular risk with concomitant type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina

Kharkiv National Medical University

Summary. The article is devoted to the characteristics of vascular lesions in patients with type 2 diabetes mellitus, which constitute a group at very high cardiovascular risk, and to pharmacotherapeutic methods of their correction. According to modern views, the authors consider in detail the pathogenetic mechanisms of vessel wall damage, which contribute to a rapid progression of atherosclerosis and development of cardiovascular events in this group of patients. Particular attention is paid to the role of oxidative stress, atherogenic dyslipidemia, and endothelial dysfunction; the necessity for a multifactorial pathogenetic therapy in the prevention and treatment of vascular complications in type 2 diabetes mellitus, is grounded. The authors expound systematically the characteristics of alpha-lipoic acid effects on the metabolic processes in the body, its role in the antioxidant protection system, and its cytoprotective properties. According to evidence-based medicine, detailed patterns of alpha-lipoic acid use are given; the rationale of its use in combination therapy is demonstrated, in order to reduce residual cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus.

Keywords: alpha-lipoic acid, diabetes, endothelial dysfunction.