

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ КРАТКОСРОЧНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЛЕВОКАРНИТИНА И АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ

**М.Е. Стаценко<sup>1</sup>, Л.И. Инина<sup>1</sup>, А.Ф. Апухтин<sup>2</sup>, С.В. Туркина<sup>1</sup>,  
Э.В. Запееваллина<sup>3</sup>, И.С. Сажина<sup>3</sup>**

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,*

*<sup>1</sup>кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов;*

*<sup>2</sup>кафедра факультетской терапии с курсом профессиональных болезней;*

*<sup>3</sup>ФГБУЗ «Волгоградский медицинский клинический центр  
Федерального медико-биологического агентства»*

Установлена статически значимая эффективность (18,42 vs. 2,63 %;  $p < 0,05$ ) комбинированного лечения по критерию частоты обнаружения НДС ниже 5 баллов. Неэффективное лечение, по критерию НДС > 5 баллов, выявлено у 30,0 % комбинированной и 45,0 % больных монотерапии альфа-липоевой кислотой ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты допускают возможность изменений общепринятых сроков лечения диабетической периферической невропатии альфа-липоевой кислотой.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, осложнения, сенсорная периферическая полинейропатия, альфа-липоевая кислота, L-карнитин, рандомизация, проспективно-когортное исследование.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-91-96

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPY FOR DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY WITH SHORT-TERM ADMINISTRATION OF LEVOCARNITINE AND ALPHA-LIPOIC ACID

**M.E. Statsenko<sup>1</sup>, L.I. Inina<sup>1</sup>, A.F. Apukhtin<sup>2</sup>, S.V. Turkina<sup>1</sup>, E.V. Zapevalina<sup>3</sup>, I.S. Sazhina<sup>3</sup>**

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,*

*<sup>1</sup>Department of internal diseases of the pediatric and dental faculties;*

*<sup>2</sup>Department of faculty therapy with a course of occupational diseases;*

*<sup>3</sup>FSBHI «Volgograd medical clinical center of the Federal medical and biological agency»*

A statistically significant effectiveness (18,42 vs. 2.63 %;  $p < 0,05$ ) of combined treatment was established by the criterion of the frequency of detection of VAT below 5 points. Non-effective treatment, according to the VAT criterion > 5 points, was found in 30,0 % of combined and 45,0 % of patients with alpha-lipoic acid monotherapy ( $p < 0,05$ ). The results obtained allow for changes in the generally accepted terms of treatment of diabetic peripheral neuropathy with alpha-lipoic acid.

*Key words:* diabetes mellitus, complications, sensory peripheral polyneuropathy, alpha-lipoic acid, L-carnitine, randomization, prospective cohort study.

Сахарный диабет (СД) типа 2 (СД2) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в РФ (более 8 млн человек). По данным Государственного регистра сахарного диабета общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12 % населения РФ), в том числе: СД2 – 92,4 % (4,24 млн). Признаки поражения нервной системы выявляются у большинства больных СД (до 90 % от общего числа больных). Диабетическая невропатия представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и (или) автономных нервных волокон в результате СД. Дистальная невропатия (ДПН) диагностируется у 30 % госпитализированных и 20 % в общей популяции больных СД [1]. К сожалению, даже пациенты с «предиабетом» входят в группу риска

ее развития. Частота выявления ДПН при клиническом обследовании составляет 20 %, а при проведении электронейромиографического исследования (ЭНМГ) достигает 80 %.

Ключевую роль в патогенезе диабетической невропатии играет хроническая гипергликемия, которая приводит к сосудистым и метаболическим нарушениям в нервном волокне [16]. Поэтому основой успешного лечения диабетической невропатии является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, что позволяет замедлить ее прогрессирование у больных СД [14, 15]. Однако, несмотря на кажущуюся простоту и изученность основных аспектов патогенеза ДПН, остается ряд нерешенных вопросов лечения этого осложнения. Результаты исследований UKPDS и ADVANCE не показали достоверного влияния хорошего контроля гликемии в течение

длительного времени на состояние периферических нервов у больных СД2 [14]. В консенсусе экспертов по диагностике и рациональной терапии подчеркивается, например, что, несмотря на то, что качественные клинические исследования по оценке роли адекватного контроля артериального давления (АД), дислипидемии, отказа от курения в профилактике и лечении ДПН не проводились, большинство экспертов сходятся во мнении, что достижение целевого АД, контроль уровня липидов (особенно триглицеридов), отказ от курения и употребления алкоголя могут оказать определенный положительный эффект в отношении ДПН [2]. Кроме того, важным этапом ее лечения является патогенетическая терапия, которая подразумевает назначение нейротропных витаминов в комбинации с препаратами альфа-липоевой кислоты. Продолжает обсуждаться необходимость назначения и роль дополнительной метаболической терапии.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Клиническая оценка эффективности сочетанного краткосрочного применения L-карнитина (Элькар, ПИК-Фарма) и альфа-липоевой кислоты (Октолипен, Фармастандарт), в сравнении с монотерапией альфа-липоевой кислотой в комплексной терапии периферической сенсомоторной нейропатии у больных СД2.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 40 пациентов с СД2, страдающих периферической сенсомоторной невропатией. Клиническое неврологическое исследование проводилось врачом неврологом с оценкой порога чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных).

Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась в соответствии с нейропатическим симптоматическим счетом (НСС) [6]. Для определения степени тяжести периферической полинейропатии проводилась количественная оценка имеющихся расстройств в соответствии со шкалой НДС (нейропатический дисфункциональный счет). Всем больным дважды выполнялось электронейромиографическое исследование на электронейромиографе «Нейро-МВП» фирмы НейроСофт, Россия, определяли скорость проведения возбуждения по моторному волокну (СРВм), м/с, скорость распространения возбуждения по сенсорному волокну (СРВс) м/с. Все больные получали комплексное лечение по единым стандартам. Базисная терапия заключалась в компенсации метаболических параметров: углеводного обмена таблетированными сахароснижающими препаратами и/или инсулином, липидного – статинами, а также в нормализации артериального давления гипотензивными

препаратами. После включения в исследование пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: 1-ю основную и 2-ю контрольную группы. В основной группе пациентам проводилась метаболическая терапия L-карнитином (Элькар, производитель ООО «ПИК-ФАРМА»), который вводился в/в струйно медленно (2–3 минуты) в дозе 10 мл в сочетании с альфа-липоевой кислотой (Октолипен, ООО «Фармастандарт») в/в капельно в дозе 600 мг. Вторая группа пациентов получала только альфа-липоевую кислоту. Лечение проводилось в течение 10 дней. Включенные в исследование пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, проводимой терапии. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Клинико-инструментальное обследование проводилось исходно, а также через 10 дней лечения. Из исследования исключались больные с  $HbA_{1c} \geq 10\%$ , хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Коррекция основной и сопутствующей медикаментозной терапии в 10-дневный период проводимого исследования не проводилась.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
Возраст, годы	57,80 ± 2,05	60,10 ± 2,06
Соотношение мужчин / женщин	8/12	7/13
Длительность СД, годы	9,20 ± 1,34	10,00 ± 1,38
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6 ± 3,4	31,2 ± 2,2
<i>Осложнения СД2</i>		
Диабетическая ретинопатия, %	14/70	13/65
Диабетическая нефропатия, %	8/40	8/40
ИБС, %	13/65	12/60
Артериальная гипертензия, %	16/80	16/80
НДС, баллы	9,60 ± 0,97	10,55 ± 1,33
НСС, баллы	6,30 ± 0,49	7,15 ± 0,46
HbA <sub>1c</sub> , %	6,54 ± 0,16	6,54 ± 0,11
ОХС, ммоль/л	5,33 ± 0,24	5,02 ± 0,25
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,39 ± 0,28	3,10 ± 0,19
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 ± 0,06	1,11 ± 0,05
ТГ, ммоль/л	1,92 ± 0,30	1,83 ± 0,25

Для обработки полученных данных использовали пакет Statistica StatSoft 10.0. Непрерывные данные были выражены как среднее ± ошибка средней величины. Т-критерий Стьюдента использовался, когда данные обычно распределялись. В противном случае использовался непараметрический критерий U-тест Манна – Уитни. Категориальные данные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат, если наблюдаемые числа

во всех категориях были больше 5. В противном случае был использован точный критерий в тесте Фишера. Значение  $p \leq 0,05$  оценивали как статистически значимое.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного клинко-неврологического исследования симптомная сенсомоторная нейропатия диагностирована у всех больных, выраженность жалоб по шкале НСС составила  $(6,3 \pm 0,49)$  и  $(7,15 \pm 0,46)$  баллов в 1-й и 2-й группах соответственно. В ходе клинко-неврологического осмотра у всех больных выявлена умеренно выраженная невропатия,  $(9,60 \pm 0,97)$  баллов в основной и  $(10,55 \pm 1,33)$  баллов в контрольной группе. По окончании 10-дневной терапии метаболитическими препаратами у пациентов как основной, так и контрольной группы отмечено достоверное уменьшение клинических проявлений сенсомоторной невропатии (табл. 2). Зарегистрировано уменьшение жалоб, обусловленных полиневропатией (шкала НСС), а также восстановление чувствительности по шкале НДС, без статистически значимых параметрических межгрупповых различий.

Таблица 2

Динамика клинических проявлений диабетической сенсомоторной полинейропатии и частота НДС ( $\geq 5$  баллов) критериев ДПН до и после лечения у больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 10 дней	$\Delta$ , %	исходно	через 10 дней	$\Delta$ , %
НСС, баллы	$6,30 \pm 0,49$	$2,00 \pm 0,53^*$	-68,25	$7,15 \pm 0,66$	$2,85 \pm 0,38^*$	-60,14
НДС, баллы	$9,60 \pm 0,97$	$6,15 \pm 0,56^*$	-35,94	$10,55 \pm 1,33$	$7,15 \pm 0,73^*$	-32,23
НДС $\geq 5$ баллов (%)	19/20 (95)	6/20 (30) *	-	18/20 (90)	9/20 (45)	-

\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным.

Согласно Приказу Министерства труда и социальной защиты РФ № 585н от 27 августа 2019 г. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан Федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», в качестве экспертного критерия 3-й группы инвалидности при СД выделено умеренное, 40–60 %, нарушение функции органов-мишеней (нефропатия, ретинопатия, невропатия). Из трех вариантов НСС и НДС шкал симптоматического счета умеренно выраженные симптомы диабетической полиневропатии 5 баллов и выше шкалы НДС соответствуют критерию 3-й группы инвалидности.

Исходя из НДС критерия 3-й группы инвалидности умеренно выраженной диабетической периферической полинейропатии, проведена оценка эффективности двух вариантов лечебного вмешательства в двух группах больных. В группе пациентов (группа 2), получивших метаболитическую терапию альфа-липоевой кислотой, частота умеренно выраженной тяжести ДПН (НДС  $\geq 5$  баллов), достоверно не изменилась. В первой группе эти изменения были статистически значимыми. Эффективность лечения оказалась выше (НДС  $< 5$  баллов;  $18,42$  vs.  $2,63$  %;  $p < 0,05$ ) против группы контроля. Неэффективное лечение (НДС  $\geq 5$  баллов) отмечено у 30,0 % больных основной группы и 45,0 % больных группы контроля ( $p < 0,05$ ).

По данным исследования моторной проводимости зон локтевого сгиба, головки малоберцовой кости, запястья, подколенной ямки исходно и после лечения в основной и контрольной группах статистически значимых изменений электронейромиографических (ЭНМГ) показателей не было получено. В группе комбинированного лечения отмечено достоверное увеличение ЭНМГ показателя моторной скорости. Отсутствие достоверных изменений ЭНМГ показателей объяснялось недостаточно продолжительной терапией. Несмотря на кратковременность лечебного вмешательства обращала на себя внимание частота прироста амплитудного показателя сенсорной проводимости области головки малоберцовой кости в 1-й группе комбинированного лечения, в сравнении со 2-й группой монотерапии альфа-липоевой кислотой. Частота различий оказалась статистически значимой ( $40$  vs.  $12,5$  %;  $p = 0,029$ ). Также выявлена достоверно более высокая частота положительных изменений скоростного показателя сенсорной проводимости ( $35,9$  vs.  $64,1$  %,  $p = 0,023$ ) в запястной точке 1-й группы комбинированного лечения, в сравнении со 2-й группой монотерапии альфа-липоевой кислотой.

Предупреждение развития и прогрессирования осложнений СД2 остается актуальной проблемой диабетологии, в том числе и ДПН. Компенсация углеводного обмена не решает всех проблем пациента с СД2 с диабетической нейропатией, обсуждаются клинические эффекты строгой коррекции липидных показателей, артериального давления, контроль массы тела и т. д. Следует отметить, что многофакторность патогенеза диабетической нейропатии, формирование порочного круга с вовлечением многих звеньев метаболизма усложняют выбор патогенетически обоснованных препаратов. Использование альфа-липоевой кислоты, препарата с антиоксидантными, анальгезирующими эффектами достаточно изучено [13]. При этом длительность приема препарата, как правило, продолжается 12–24 недели. Целью нашего исследования стала оценка эффективности краткосрочного комбинированного приема альфа-липоевой кислоты в сочетании

с природным антиоксидантом левокарнитином [9] у пациентов СД2 с диабетической периферической нейропатией. Выбор препарата левокарнитина был связан с наличием у него значимых нейропротективных свойств в лечении пациентов как в остром периоде инсульта, так и в период реабилитации [5].

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о том, что нейропротекторные эффекты ЛК проявляются уже при краткосрочном введении ее в сочетании с альфа-липоевой кислотой у пациентов с ДПН. Нами отмечено, что по окончании 10-дневной терапии метаболитическими препаратами уменьшилось частота жалоб, обусловленных полинейропатией (шкала НСС), а также улучшение чувствительности по шкале НДС в обеих группах пациентов. Однако дополнительное введение левокарнитина сопровождалось статистически значимым снижением частоты умеренно выраженных «инвалидизирующих» НДС критериев, независимо от выраженности НСС признаков ДПН. Полученные нами результаты созвучны данным метаанализа серии из 15 исследований, опубликованных в 2008 г., посвященных применению нетрадиционных методов лечения у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами: накоплены сведения о возможности такого эффекта у L-карнитина, что делает целесообразным дальнейшее изучение эффективности и целесообразности его применения у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами в комплексе с лекарственными препаратами, применяемыми при их купировании [18].

Полученные нами в ходе проводимой терапии эффекты могут быть опосредованы, прежде всего, антиоксидантными и энерготропными эффектами ЛК. Снижение уровня активных форм кислорода под влиянием левокарнитина тормозит образование пероксинитрита – цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями. Левокарнитин увеличивает биодоступность NO, тем самым улучшая функцию эндотелия [4]. Карнитин участвует в контроле соотношения митохондриального ацил-CoA / CoA и пероксисомального окисления жирных кислот, оказывает положительное действие на митохондриальный энергетический обмен, способствуя процессам окисления и фосфорилирования цикла Кребса и дыхательной цепи. Известно, что карнитиновая транспортная система – одна из нескольких транспортных систем митохондрий, осуществляющих перенос ацил-CoA, путем ацетилирования карнитина в цитоплазме, через мембраны митохондрий в матрикс. СЖК становятся транспортабельными только после взаимодействия с карнитином. После проникновения в митохондрии L-карнитин высвобождается из этих соединений на внутренней стороне митохондриальной мембраны при участии карнитин-транслоказы карнитинацетилтрансфераз. СЖК, поступающие в митохондрии, используются

в бета-окислении, которое по своей эффективности продукции энергии близко к циклу Кребса. Поэтому введение L-карнитина пациентам с СД2 может опосредовать дополнительное нейропротективное действие у пациентов с ДПН. В эксперименте на примере нейротоксических моделей показана возможность быстрого, в течение первых часов введения препарата, его влияния на выраженность оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции стриальных синапсов [8]. Антиоксидантная активность ЛК сохраняется и в условиях гипергликемии. В работе Vacante F. et al (2018) показано влияние левокарнитина на сигнальные пути, вовлеченные в процессы окислительного стресса [10]. В частности, ЛК способствует активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) и значительно увеличивает экспрессию антиоксидантного основного фермента супероксиддисмутазы 2, основного фермента митохондриальной антиоксидантной системы.

В нашей работе использование левокарнитина в комбинированной 10-дневной терапии ДПН в сочетании с альфа-липоевой кислотой сопровождалось не только улучшением клинической симптоматики ДПН, но и, по данным ЭНМГ исследования, статистически значимым увеличением частоты полых изменений амплитудного показателя сенсорной проводимости в точке головки малоберцовой кости и увеличением частоты изменений скоростного показателя сенсорной проводимости в запястной точке.

Важно то, что у пациентов с СД2 ЛК может оказывать дополнительное гипогликемизирующее действие. В систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных контролируемых исследований показано, что добавление L-карнитина привело к значительному снижению уровня глюкозы в плазме натощак, инсулина и выраженности инсулинорезистентности (HOMA-IR) и концентрации HbA<sub>1c</sub> [11]. А в метаанализе Xu Y., et al. (2017) продемонстрировано, что адьювантная терапия ЛК в течение 3–12 месяцев способствовала статистически значимому снижению выраженности инсулинорезистентности [19], что может быть связано с тем, что карнитин эффективно улучшает стимулированную инсулином утилизацию глюкозы [17].

Оценка влияния добавок L-карнитина на липиды сыворотки в метаанализе Fathizadeh H., et al. (2019) показала, что введение L-карнитина значительно снижает уровни ТГ, ОХС и ХС-ЛПНП, значимо повышает уровни ХС-ЛПВП, но не влияет на уровни ХС-ЛПОНП [11, 12]. В нашем исследовании мы не ожидали подобного рода эффектов в связи с краткосрочностью проводимой терапии. При анализе изменений средних величин биохимических показателей углеводного и липидного обменов не обнаружено достоверных межгрупповых и внутригрупповых различий в динамике лечения пациентов.

По нашему мнению, введение карнитина в качестве патогенетического лечения у пациентов с ДПН можно дополнять ацетилированными пероральными формами препарата на более длительный период лечения. Получена достаточная доказательная база ацетилированного производного L-карнитина – ацетил-L-карнитина (АЛК) в качестве нейропротекторного средства при диабетической полинейропатии. В систематическом обзоре Di Stefano G., et al. (2019) по оценке влияния ацетил-L-карнитина на выраженность боли при ДПН показано, что по сравнению с плацебо АЛК вызывал значительное уменьшение боли относительно исходного уровня. Кроме того, отмечено положительное влияние его на параметры нервной проводимости и регенерацию нервных волокон, с хорошим профилем безопасности [7]. Препараты АЛК включены в клинические рекомендации по лечению невропатической боли: «Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли» (2018) [3] в разделе «Дополнительные средства фармакотерапии и некоторые средства патогенетической терапии».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что краткосрочное введение L-карнитина пациентам с СД2 и ДПН в комбинации с альфа-липоевой кислотой обладает преимуществом по влиянию на клинические проявления выраженности «инвалидирующих» НДС критериев, независимо от выраженности НСС признаков счета ДПН, а также сопровождается увеличением частоты положительных изменений амплитудного и скоростных показателей сенсорной проводимости в точках головки малоберцовой кости и запястья. Проводимую парентеральную краткосрочную терапию L-карнитин можно дополнить последующим длительным 12-недельным приемом пероральных форм ацетил-L-карнитина, что послужит фактором не только патогенетического лечения ДПН, но и может способствовать дополнительной коррекции метаболических нарушений (гипергликемии, инсулинорезистентности, дислипидемии) у пациентов с СД2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (доп.). – М, 2019. – doi: 10.14341/DM221S1.
2. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (4). – С. 305–327.
3. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. – 2018. – № 4. – С. 5–41.

4. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (1). – С. 114–120.
5. Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 12 (вып. 2). – С. 65–69.
6. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // Muscle Nerve. – 1988. – No. 11. – P. 21–32.
7. Di Stefano G., Di Lionardo A., Galosi E., et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review // J Pain Res. – 2019. – No. 12. – P. 1341–1351. – doi: 10.2147/JPR.S190231.
8. Elinos-Calderón D., Robledo-Arratia Y., Pérez-De La Cruz V., et al. Early nerve ending rescue from oxidative damage and energy failure by L-carnitine as post-treatment in two neurotoxic models in rat: recovery of antioxidant and reductive capacities // Exp Brain Res. – 2009. – No. 197 (3). – P. 287–296. – doi:10.1007/s00221-009-1913-3.
9. Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J., et al. Role of carnitine in disease // Nutrition and Metabolism. – 2010. – Vol. 7. – Art. 30.
10. Fernanda V., Pamela S., Anna M., et al. L-Carnitine: An Antioxidant Remedy for the Survival of Cardiomyocytes under Hyperglycemic Condition // Hindawi Journal of Diabetes Research. – 2018. – Art. ID 4028297. – URL: <https://doi.org/10.1155/2018/4028297>.
11. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Ž., et al. The effects of L-carnitine supplementation on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // EXCLI J. – 2019. – Vol. 18. – P. 631–643. – doi: 10.17179/excli2019-1447.
12. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Ž., et al. The effects of L-carnitine supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Curr Pharm Des. – 2019. – Vol. 25 (30). – P. 3266–3281. – doi:10.2174/1381612825666190830154336.
13. Han T., Bai J., Liu W., et al. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 167 (4). – P. 465–471.
14. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The Advance Collaborative Group // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 560–572.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
16. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9739). – P. 419–430. – doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60576-4).
17. Mynatt R.L. Carnitine and type 2 diabetes // Diabetes Metab Res Rev. – 2009. – Vol. 25 (Suppl 1). – P. 45–49. – doi: 10.1002/dmrr.987.
18. Silva-Adaya D., Pérez-De La Cruz V., Herrera-Mundo M.N., et al. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of L-carnitine // Journal of Neurochemistry. – 2008. – Vol. 105 (3). – P. 677–689. – doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05174.x.

19. Xu Y., Jiang W., Chen G., et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 333–338. – doi:10.17219/acem/61609.

## REFERENCES

1. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom / pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy [Algorithms for specialized medical care for diabetic patients / ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov]. 9th issue (supplemented). Moscow, 2019. doi: 10.14341/DM221S1. (In Russ., Abstr. in Engl.).

2. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., et al. Diagnostika i ratsional'naya terapiya bolevooy formy diabeticheskoy perifericheskoy neyropatii: mezhdistsiplinarnyy konsensus ekspertov [Diagnostics and rational therapy of the pain form of diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary consensus of experts]. *Sakharnyy diabet* [J. Diabetes], 2019, no. 22 (4), pp. 305–327. (In Russ., Abstr. in Engl.).

3. Davydov O. S., Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Churyukanov M. V. and others. Nevropaticheskaya bol': klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu boli [Neuropathic pain: Clinical recommendations for diagnosis and treatment of the Russian society for the study of pain]. *Rossiyskiy zhurnal boli* [Russian Journal of Pain], 2018, no. 4, pp. 5–41.

4. Sizova Zh.M., Shikh E.V., Makhova A.A. Primeneniye L-karnitina v obshchey vrachebnoy praktike [Application of L-carnitine in General medical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2019, no. 91 (1), pp. 114–120. (In Russ., Abstr. in Engl.).

5. Chichanovskaya L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. Issledovaniye bezopasnosti i effektivnosti L-karnitina u bol'nykh v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta [The study of the safety and efficacy of L-carnitine in patients in the early recovery period of is-chemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova* [J Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov], 2017, vol. 12 (iss. 2), pp. 65–69. (In Russ., Abstr. in Engl.).

6. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*, 1988, no. 11, pp. 21–32.

7. Di Stefano G., Di Lionardo A., Galosi E., et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *J Pain Res*, 2019, no. 12, pp. 1341–1351, doi: 10.2147/JPR.S190231.

8. Elinos-Calderón D., Robledo-Arratia Y., Pérez-De La Cruz V., et al. Early nerve ending rescue from oxidative damage and energy failure by L-carnitine as post-treatment in two neurotoxic models in rat: recovery of antioxidant and

reductive capacities. *Exp Brain Res*, 2009, no. 197 (3), pp. 287–296, doi:10.1007/s00221-009-1913-3.

9. Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J., et al. Role of carnitine in disease. *Nutrition and Metabolism*, 2010, vol. 7, art. 30.

10. Fernanda V., Pamela S., Anna M., et al. L-Carnitine: An Antioxidant Remedy for the Survival of Cardiomyocytes under Hyperglycemic Condition. *Hindawi Journal of Diabetes Research*, 2018, art. ID 4028297. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/4028297>.

11. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Ž., et al. The effects of L-carnitine supplementation on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EXCLI J.*, 2019, vol. 18, pp. 631–643, doi: 10.17179/excli2019-1447.

12. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Ž., et al. The effects of L-carnitine supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Pharm Des.*, 2019, vol. 25 (30), pp. 3266–3281, doi:10.2174/1381612825666190830154336.

13. Han T., Bai J., Liu W., et al. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *European Journal of Endocrinology*, 2012, vol. 167 (4), pp. 465–471.

14. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The Advance Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, pp. 560–572.

15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, vol. 352, pp. 837–853.

16. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 2010, vol. 376 (9739), pp. 419–430, doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60576-4).

17. Mynatt R.L. Carnitine and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, vol. 25 (Suppl 1), pp. 45–49, doi: 10.1002/dmrr.987.

18. Silva-Adaya D., Pérez-De La Cruz V., Herrera-Mundo M.N., et al. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of L-carnitine. *Journal of Neurochemistry*, 2008, vol. 105 (3), pp. 677–689, doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05174.x.

19. Xu Y., Jiang W., Chen G., et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*, 2017, vol. 26 (2), pp. 333–338, doi:10.17219/acem/61609.

## Контактная информация

**Стаценко Михаил Евгеньевич** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [mestatsenko@rambler.ru](mailto:mestatsenko@rambler.ru)