

Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко

Харківський національний
медичний університет

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ФЛЕБОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Резюме

Цукровий діабет і хронічна венозна недостатність є поширеними захворюваннями дорослого населення економічно розвинених країн. Сучасні знання дозволяють виділити кілька пріоритетних стратегій і цілей, спрямованих на корекцію основних патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування хронічної венозної недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Зокрема, застосування веноактивних препаратів, роль яких у підвищенні тонусу і скоротливості вен, зменшенні запалення і набряку, а також поліпшенні мікроциркуляції і прискоренні загоєння венозних виразок була ретельно вивчена й успішно втілена в клінічну практику. Додатковим препаратом, що покращує мікроциркуляторний кровотік у нижніх кінцівках, а також знижує симптоматику діабетичної полінейропатії і хронічної венозної недостатності в пацієнтів із поєднаною патологією, є α -ліпоева кислота.

Ключові слова

Хронічні захворювання вен, цукровий діабет 2-го типу, флеботропна терапія, препарати мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, α -ліпоева кислота.

Хронічні захворювання вен (ХЗВ) — одна з найпоширеніших патологій серцево-судинної системи, що створює серйозні проблеми як для пацієнта, так і для національних систем охорони здоров'я. У сучасних умовах на ХЗВ в Європі страждає 20-25% населення, причому в деяких регіонах їх поширеність досягає 40%, а захворюваність щороку збільшується в середньому на 2%. Одним із суттєвих факторів ризику розвитку ХЗВ є цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу), особливо в літніх хворих. Співвідношення пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу і ХЗВ, за одними даними, становить 1:1,2, за іншими — 1,5:1 [1].

Відомо, що в 70% хворих із трофічними виразками має місце коморбідна патологія, що зумовлена одночасно ХЗВ і ЦД 2-го типу, яка завдає величезних медичних, соціальних та економічних збитків не тільки безпосередньо хворим людям, а й суспільству загалом. ЦД 2-го типу супроводжується превалюванням важких класів венозної недостатності, значно гіршими результатами хірургічного лікування варикозу і більшою частотою розвитку ускладнень [2].

Пацієнти із ЦД 2-го типу є особливо схильними до виникнення та прогресування хронічної венозної недостатності (ХВН), оскільки вже мають

фактори ризику, що є спільними з хронічними захворюваннями вен, такі як порушення мікроциркуляції нижніх кінцівок, надмірна вага, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперкоагуляція, ендотеліальна дисфункція.

Обтяжливий вплив ЦД на перебіг ХВН, окрім впливу неспецифічних факторів, також може бути зумовлений специфічними для ЦД 2-го типу чинниками: поганим контролем глікемії ($HbA_{1c} > 10\%$), значною тривалістю діабету (> 10 років) і наявністю макроангіопатії нижніх кінцівок [3].

Патогенетичний механізм розвитку уражень вен нижніх кінцівок при ЦД є складним та багатокомпонентним. Провідним чинником є хронічна гіперглікемія, яка стимулює каскадне глікування структурних білків судинної стінки і білків системи гемостазу. Даний фактор активує вироблення видозміненого колагену IV типу, що стимулює руйнування мембран ендотеліоцитів під дією окисного стресу. Накопичення в субендотеліальному просторі вен колагену IV типу призводить до ремоделювання структури венозної стінки, дезорганізації м'язового шару і збільшення проникності стінки вен. Дані порушення провокують розвиток інтрамурального, а потім і паравазального фіброзу, появу сегментарного розширення і звуження просвіту венозних судин, а також порушення

© Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко

нормальної проліферації ендотелію вен. Анатомічні зміни тягнуть за собою функціональні порушення венозної системи. Зокрема, порушується перистальтика уражених склеротичним процесом вен, клапанна недостатність провокує виникнення рефлюксу крові, а дисфункція ендотелію разом із дисбалансом системи гемостазу є індуктором тромбоутворення. Перераховані фактори формують симптомокомплекс недостатності венозного кровообігу в нижніх кінцівках, причому варто відзначити, що всі процеси є взаємнообтяжуючими і працюють за принципом «вадного кола» [4].

Діабетична сенсомоторна нейропатія нижніх кінцівок і діабетична мікроангіопатія також вносять вагомий внесок в обтяження венозної патології через порушення мікроциркуляції і трофіки нижніх кінцівок. Наявність діабетичної полінейропатії може маскувати симптоматику ХВН за рахунок зменшення больового синдрому. Полінейропатія нижніх кінцівок виявляється у 82% хворих при поєднаній патології та у 18% хворих без супутнього ЦД 2-го типу. Ці прояви можуть бути послаблені застосуванням α -ліпоєвої кислоти [5].

У дослідженні Carpentier P.H. та співавт. було встановлено, що частота суб'єктивних клінічних проявів ХВН, а також їх виразність у хворих на ЦД 2-го типу асоціювалася з переважанням набрякового (32,5%) і трофічного синдромів (45%). Серед пацієнтів із ХВН без супутнього ЦД 2-го типу провідними клінічними синдромами були варикозний (35%) і больовий (45%). Важкість суб'єктивних симптомів превалювала у хворих із ЦД 2-го типу за всіма ознаками, окрім больового синдрому [6].

Незважаючи на відсутність повної інформації про патофізіологічні механізми розвитку ХЗВ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, наявні на сьогодні відомості дозволяють виявити безліч потенційних цілей для консервативного лікування. Очевидно, що ліквідація стази венозної крові і флебогіпертензії, підвищення тону вен венозної стінки слугують найбільш ефективним способом попередження ХЗВ. З іншого боку, ефективний контроль глікемії й ослаблення проявів діабетичної мікроангіопатії та полінейропатії зменшують обтяжуючий вплив ЦД 2-го типу на розвиток і прогресування ХЗВ. Покращення лімфовідтоку, корекція гемореологічних порушень та зменшення проявів запалення довершують комплексний підхід до тактики ведення таких хворих [4, 7].

У пацієнтів із початковими стадіями ХЗВ стандартним варіантом консервативного лікування є компресійний трикотаж, використання якого дозволяє зменшити симптоми і запобігти прогресуванню ХЗВ. Незважаючи на високу ефективність застосування компресійного трикотажу при всіх стадіях ХЗВ, у тому числі для загоєння венозних виразок, щоденні складнощі, пов'язані з його використанням, зумовлюють низьку прихильність

пацієнтів до цього методу лікування. З іншого боку, хірургічне лікування варикозу при ЦД 2-го типу може бути ускладненим або взагалі неможливим, у тому числі з огляду на порушення процесів згортання крові в таких хворих, а також повільне загоєння ран. Ось чому багато пацієнтів віддають перевагу фармакологічній терапії [8].

На сьогодні є кілька флеботропних лікарських препаратів, що впливають на ключові патофізіологічні механізми ХЗВ. Ці препарати, більшість яких отримано з натуральних рослинних флавоноїдів, демонструють перспективні фармакологічні профілі ефективності та безпеки. МОФФ (мікронізована очищена флавоноїдна фракція) — один із найбільш вивчених, широко доступних, ефективних і повсюдно призначуваних класів веноактивних препаратів, що має найбільшу наукову і клінічну доказову базу. МОФФ складається з 90% мікронізованого діосміну і 10% інших активних флавоноїдів (гесперидин, діосметин, лінарин та ізороїфолін). Діосмін синтезують із гесперидину, який отримують з особливого типу дрібних незрілих апельсинів, а одержану суміш для поліпшення біодоступності мікронізують до частинок діаметром менше ніж 2 мікрони. Завдяки мікронізації МОФФ характеризується максимальною абсорбцією в шлунково-кишковому тракті та має майже вдвічі кращу біодоступність, ніж інші рослинні венотоніки, що забезпечує більшу клінічну ефективність [9].

МОФФ впливає на ключові патофізіологічні механізми, що сповільнюють розвиток ХЗВ, а саме: підсилює опосередковану симпатичною іннервацією скоротливість вен і підвищує чутливість гладком'язових елементів стінки до іонів кальцію; пригнічує активність лейкоцитів за рахунок інгібування молекул клітинної адгезії (знижує адгезію лейкоцитів до венозного ендотелію); перешкоджає руйнуванню стулок венозних клапанів та їх інфільтрації гранулоцитами і макрофагами, завдяки цьому сповільнюється розвиток патологічного рефлюксу; пригнічує синтез і активність прозапальних факторів; збільшує антиоксидантну активність ензимів; пригнічує активацію ендотелію; знижує концентрацію в плазмі ICAM-1, VCAM (адгезивні молекули, що сприяють фіксації і міграції лейкоцитів), VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту); підвищує резистентність капілярів і знижує їх проникність [10].

Ефективний вплив на патофізіологічні механізми формування і прогресування ХЗВ приводить до розвитку сприятливих клінічних ефектів: підвищення тону вен, зменшення венозного набряку, покращення трофіки шкіри, прискорення загоєння венозних виразок, покращення симптомів ХВН і підвищення якості життя пацієнтів [11].

Клінічні та експериментальні дослідження підтверджують, що МОФФ покращує тонус

і скоротливість венозної стінки. На ізольованих венах щурів було показано, що МОФФ підсилює опосередковану симпатичною іннервацією скоротливість вен і підвищує чутливість гладком'язових елементів стінки до іонів кальцію [12]. В аналогічних дослідженнях на ізольованих варикозних венах людини МОФФ дозозалежно потенціювала норадреналін-індуковану скоротливість [13].

В експериментальних моделях на щурах було доведено, що в умовах хронічної флебогіпертензії МОФФ перешкоджає руйнуванню стулок клапана та їх інфільтрації гранулоцитами і макрофагами, при цьому ефект є дозозалежним. Завдяки цій протективній дії МОФФ сповільнює розвиток патологічного венозного рефлюксу та запобігає подальшому прогресуванню ХВН [14].

Препарати МОФФ мають доведену ефективність щодо пригнічення запалення та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, за рахунок чого суттєво зменшується проникність капілярів. У дослідженні Bush R. та співавт. вивчали число ділянок витоку флуоресцентного барвника на 1 см² площі капілярів. Отримані дані свідчать про обмеження проникності капілярів під дією діосміну, причому мікронізований діосмін був майже вдвічі ефективнішим за немікронізований. Окрім того, простежувалася чітка залежність між ефективністю дії та дозою мікронізованого діосміну, що пояснює необхідність дотримання режиму дозування [15].

Застосування МОФФ у лікуванні ХВН у достатніх дозах протягом призначеного періоду приводить до достовірної регресії симптомів, зокрема помітної корекції зазнають такі явища, як відчуття важкості в ногах, відчуття розпирання та, особливо, судоми [16]. В іншому дослідженні терапія МОФФ у дозуванні 2 таблетки на день протягом 6 місяців приводила до достовірного зменшення епізодів больового синдрому в пацієнтів із ХВН як із наявністю венозного рефлюксу, так і без нього [17].

Прийом МОФФ сприятливо впливає на зменшення набряків нижніх кінцівок у хворих із ХВН. Застосування МОФФ протягом 6 тижнів суттєво знижувало проникність капілярів порівняно з лікуванням плацебо, що клінічно проявлялося суттєвим зниженням об'єму витісненої гомілкою води при проведенні імерсійної волюметрії, а також значним зниженням відчуття набряку. За даними Blume J et al., після застосування МОФФ у хворих із варикозним розширенням вен нижніх кінцівок об'єм ураженої кінцівки зменшився в середньому на 392 мл, тобто на 12% [18].

Препарат Авеню є генеричним представником МОФФ, що є біоеквівалентним «еталонному флеботоніку» Детралексу. Авеню виробляє АТ «Фармак» (Україна) у таблетках у дозі 500 мг, яка містить 450 мг діосміну (90%) і 50 мг

флавоноїдів у вигляді гесперидину (10%). З метою лікування венолімфатичної недостатності рекомендована доза становить 2 таблетки на добу: уранці та ввечері, під час їди. Після тижня застосування можливо приймати 2 таблетки на добу одноразово під час їди. Препарат не містить глюкози, є безпечним у застосуванні для пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу.

Діабетична полінейропатія та мікроангіопатія здійснюють значний вплив на виникнення та прогресування ХВН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, що потребує комплексного підходу до лікування [3].

«Діабетична полінейропатія» є гетерогенним поняттям, що охоплює цілу низку специфічних і неспецифічних синдромів. Патогенетичні механізми, що лежать в основі діабетичної нейропатії, є надзвичайно різноманітними і включають: метаболічні, мікросудинні, ішемічні порушення, імуноваскулітні, компресійні (тунельні нейропатії), гіпоглікемічні (інсулінові нейропатії), ішемічні (мононейропатії, зумовлені облітеруючими захворюваннями периферичних артерій) тощо [19]. Враховуючи різноманіття симптомів, лікування діабетичної полінейропатії повинно насамперед бути спрямованим на забезпечення адекватної компенсації ЦД 2-го типу, а також включати засоби патогенетичної терапії, що мають плейотропні властивості [20].

Додатковим препаратом, що покращує мікроциркуляторний кровотік у нижніх кінцівках, а також знижує симптоматику діабетичної полінейропатії і ХВН у пацієнтів із поєднаною патологією, є α -ліпоєва кислота [21].

Історія застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти для лікування полінейропатій різного генезу налічує понад 60 років. За цей час був накопичений величезний клінічний досвід та проведено численні багатоцентрові рандомізовані дослідження (ALADIN I, II; SYDNEY I, II; NATHAN I, II; OPRIL; DEKAN), що підтверджують ефективність і безпеку застосування цих препаратів насамперед серед пацієнтів із цукровим діабетом [22-25].

Препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон, АТ «Фармак») відповідає основним вимогам, що висуваються до засобів для лікування полінейропатії: впливає на патогенетичні механізми формування полінейропатії, зменшує симптоми нейропатії, покращує функцію нервів, побічні ефекти виникають вкрай рідко і, як правило, не потребують відміни терапії. Діаліпон характеризується також наявністю плейотропних властивостей та чинить позитивний вплив на різні органи та структури людського організму, зокрема: сприяє корекції гіперглікемії, знижує вміст холестерину та ліпідів у крові, покращує функцію печінки, сповільнює розвиток ендотеліальної дисфункції, має нейропротективні властивості [26].

Однією з точок прикладання Діаліпону є його потужна антиоксидантна дія. Як відомо, оксидативний стрес із зростанням утворення вільнорадикальних сполук відіграє значну роль у розвитку діабетичної полінейропатії та судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу. Унаслідок активації процесів вільнорадикального окислення пошкоджуються не тільки структурні елементи судинної стінки, але й пригнічується продукція простагліну, оксиду азоту і, навпаки, збільшується утворення тромбоксану та ендотеліну, що порушує фізіологічну рівновагу між цими вазоактивними субстанціями, сприяє вазоконстрикції, підвищеному тромбоутворенню, порушенню кровотоку та тканинній гіпоксії — чинників, що лежать в основі деструктивних змін нервової тканини. α -ліпоєва кислота є важливим компонентом глутатіонової антиоксидантної системи, ефективною «пасткою» для радикалів. Механізм нейропротекторної дії α -ліпоєвої кислоти насамперед полягає в зменшенні наслідків оксидативного стресу шляхом нейтралізації вільних радикалів [27].

На тлі застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти поліпшується ендоневральний кровотік, збільшується швидкість проведення імпульсу по нервовому волокну, відновлюється енергетичний баланс у нервовій тканині, збільшується сенсорний потенціал дії нерва, збільшується вміст макроергічних сполук у скелетних м'язах хворих із моторною нейропатією [28].

За наявності важкої діабетичної полінейропатії лікування дорослих пацієнтів починають з інфузії Діаліпону 20 мл розчину (600 мг α -ліпоєвої кислоти), розведеного у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду, 1 раз на добу, повільно. У дуже тяжких випадках добову дозу підвищують до 900-1200 мг/добу. Початковий курс лікування проводять протягом 2-4 тижнів. Згодом переходять на підтримуючу терапію лікарськими формами α -ліпоєвої кислоти для перорального прийому (Діаліпон капсули) у дозі 600 мг препарату 1-3 рази на добу протягом 1-3 міс.

Для профілактики діабетичної полінейропатії, при атеросклерозі, хронічних інтоксикаціях, захворюваннях печінки дозу препарату встановлюють індивідуально, залежно від віку, маси тіла

хворого і ступеня тяжкості захворювання. Починати лікування необхідно з початкової дози 10 мл розчину (300 мг α -ліпоєвої кислоти) на добу. Курс терапії Діаліпоном рекомендується проводити 2 рази на рік.

Таким чином, ЦД 2-го типу є вагомим фактором ризику розвитку хронічних захворювань вен, особливо серед літніх хворих. Клінічні прояви хронічних захворювань вен у пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризуються переважанням набрякового синдрому і трофічних змін нижніх кінцівок. Наявність супутнього ЦД 2-го типу супроводжується превалюванням важких класів венозної недостатності, значно гіршими результатами хірургічного лікування варикозу і більшою частотою розвитку ускладнень. Обтяжуючий вплив ЦД 2-го типу на перебіг хронічної венозної недостатності зумовлено більшою частотою неспецифічних факторів, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперкоагуляція, і наявністю додаткових факторів, асоційованих із діабетом (декомпенсація вуглеводного обміну ($HbA1c > 10\%$), тривалість цукрового діабету більше ніж 10 років і супутня діабетична макроангіопатія нижніх кінцівок). Діабетична сенсомоторна полінейропатія нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД 2-го типу є важливим патогенетичним механізмом обтяження хронічної венозної недостатності.

Лікування хронічних захворювань вен у пацієнтів із ЦД 2-го типу повинно бути комплексним і включати як ефективні веноактивні препарати, так і засоби, що зменшують прояви хронічних ускладнень діабету та сприяють кращому контролю глікемії. Препарати мікроіонізованої очищеної флавоноїдної фракції є найбільш вивченим класом флеботропних препаратів, що має значну наукову і клінічну доказову базу. Препарат Авеню є доступним генеричним засобом МОФФ, що є біоеквівалентним оригінальному препарату. Препарат α -ліпоєвої кислоти Діаліпон сприяє зменшенню суб'єктивних відчуттів діабетичної полінейропатії, поліпшенню проведення збудження по рухових і чутливих волокнах, покращенню кровотоку в мікроциркуляторному руслі і позитивно впливає на перебіг хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

Список використаної літератури

1. Rabe E., Berboth G., Pannier F. *Epidemiology of chronic venous diseases* // *Wien Med. Wochenschr.* — 2016. — 166 (9-10). — P. 260-3. doi: 10.1007/s10354-016-0465-y.
2. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. *Chronic venous insufficiency* // *Circulation.* — 2014. — 130. — P. 333-346. doi: 10.1161/circulationaha.113.006898.
3. Сияченко Ю.О., Самойленко Г.Е., Сияченко О.В. *Течение и эффективность лечения варикозной болезни вен нижних конечностей у больных сахарным диабетом* // *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* — 2017. — 13. — P. 27-32. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96752.

4. Davies A.H. *The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence* // *Adv. Ther.* — 2019. — 36. — P. 5-12. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0881-7>
5. Papanas N., Ziegler D. *Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy* // *Expert Opin Pharmacother.* — 2014 Dec. — 15 (18). — P. 2721-2731.
6. Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C., et al. *Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France* // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — 40. — P. 650-659. doi: 10.1016/j.jvs.2004.07.025.
7. Mansilha A., Sousa J. *Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy* // *International journal of molecular sciences.* — 2018 Jun. — 19 (6). — P. 1669-1682. doi: 10.3390/ijms19061669.
8. Lane T.R., Sriharan K., Herbert J.R., Franklin I.J., Davies A.H. *Management of chronic venous disease by primary care* // *Phlebology.* — 2013. — 28 (6). — P. 299-304.
9. Maggioli A. *Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction* // *Phlebology.* — 2016. — 23. — P. 82-89.
10. Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W.M., Uriona Tuma S.M., Stein A.T., Moreno R.M., Vargas E., Capellà D., Bonfill Cosp X. *Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016, Issue 4. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub3.
11. Каменська О.В., Марченко Е.В. *Применение детралекса для коррекции нарушений гемодинамики у пожилых больных с синдромом диабетической стопы на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета* // *Современные проблемы науки и образования.* — 2008. — 1. — С. 141-142.
12. Savineau J.P., Marthan R. *Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca²⁺ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein* // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — 111. — P. 978-980. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb14838.x. 68.
13. Juteau N., Bakri F., Pomies J., et al. *The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoid fraction (daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction* // *Int. Angiol.* — 2005. — 14. — P. 8-13.
14. Pascarella L., Lulic D., Penn A.H., et al. *Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg* // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2008. — 35. — P. 102-110. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.08.011.
15. Bush R., et al. *Recommendations for the medical management of chronic venous disease: the role of micronized purified Flavonoid Fraction (mpFF)* // *Phlebology.* — 2017. — 32. — P. 3-19. doi: 10.1177/0268355517692221.
16. Kakkos S.K., Nicolaides A.N. *Efficacy of micronized purified flavonoid fraction daflon® on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials* // *Int. Angiol.* — 2018. — 37. — P. 143-154. doi: 10.23736/s0392-9590.18.03975-5.
17. Lenkovic M., Zgombic Z.S., Blazic T.M., Brajac I., Perisa D. *Benefit of Daflon 500 mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms* // *Phlebology.* — 2012. — 19. — P. 79-83.
18. Blume J., et al. *Quantification of edema using the volometer technique: therapeutic application of daflon 500 mg in chronic venous insufficiency* // *Phlebology.* — 1992. — 7 (2). — P. 37-40.
19. Юзвенко Т.Ю., Крушинська З.Г., Тарасенко С.О. *Альфа-ліпоєва кислота в лікуванні ускладнень цукрового діабету* // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2017. — 4 (60). — С. 23-29. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118735](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118735).
20. Gomes M.B., Negrao C.A. *Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases* // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2014 Jul. — 6 (1). — P. 80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80.
21. Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C., et al. *Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential* // *Inflam. Res.* — 2017 Jul. doi: 10.1007/s00011-017-1079-6.
22. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. *Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebocontrolled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* — 1999. — 31 (3). — P. 171-179.
23. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. *Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY2 trial* // *Diabetes Care.* — 2006. — 29 (11). — P. 2365-2370.
24. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. *Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN1 trial* // *Diabetes Care.* — 2011. — 34 (9). — P. 2054-2060.
25. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. *Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care.* — 1997. — 20 (3). — P. 369-373.
26. Досвід застосування Діаліпону у лікуванні діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Стаття доступна за посиланням: [https://farmak.ua/publication/dosvid_zastosovannya_dialiponu_ou_likuvanni_diabetichnoi_polineuropatii_nizhnih_kintsivok_ou_hvorih_na_tsoukrovij_diabet_2-go_tipou/](https://farmak.ua/publication/dosvid_zastosovannya_dialiponu_ou_likuvanni_diabetichnoi_polineuropatii_nizhnih_kintsivok_ou_hvorih_na_tsukrovij_diabet_2-go_tipou/)
27. 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). — P. 458-83.
28. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. *Alpha lipoic acid for symptomatic neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials* // *Int. J. Endocrinol.* — 2012; 2012:456279. doi:10.1155/2012/456279.

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.

A COMPREHENSIVE APPROACH TO PHLEBOTROPIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko

Abstract

Diabetes mellitus and chronic venous insufficiency are common diseases of the adult population of economically developed countries. Current knowledge allows us to identify several priority strategies and goals aimed at correcting the main pathophysiological mechanisms of development and progression of chronic venous insufficiency in patients with type 2 diabetes. In particular, the use of venoactive drugs, whose role in increasing the tone and contractility of veins, reducing inflammation and edema, as well as improving microcirculation and accelerating healing of venous ulcers has been carefully studied and successfully implemented in clinical practice. An additional drug that improves microcirculatory blood flow in the lower extremities and also reduces the symptoms of diabetic polyneuropathy and chronic venous insufficiency in patients with combined pathology is α -lipoic acid.

Keywords: chronic vein disease, type 2 diabetes, phlebotropic therapy, preparations of micronized purified flavonoid fraction, α -lipoic acid.