



International journal of endocrinology

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (26) 2010

ЗУЕВ К.А.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, г. Киев

ЭСПА-ЛИПОН (АЛЬФА-ЛИПОВАЯ КИСЛОТА) В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Диагноз диабетической полиневропатии основывается на тщательно собранном анамнезе, клиническом неврологическом обследовании, при необходимости — на данных электрофизиологического исследования. Типичными симптомами являются «бегание мурашек» по голеням и стопам, ощущение жжения в подошвах, ночные судороги мышц. При неврологическом исследовании выявляются ослабление сухожильных рефлексов (ахиллов рефлекс), нарушение чувствительности по типу «носков» и «перчаток», снижение вибрационной чувствительности (при камертонном тесте). Чем раньше удастся выявить признаки полиневропатии и начать лечение, тем эффективнее терапия и лучше прогноз заболевания. При несвоевременном начале лечения и неэффективной терапии развиваются такие осложнения, как язвы стоп, которые могут прогрессировать до некроза и гангрены («диабетическая стопа») и часто приводят к ампутациям.

Страдания, которые испытывает больной при полиневропатии и ее осложнениях, приводят не только к физическим, но и к психическим нарушениям, резко снижают качество его жизни. Затраты, связанные с осложнениями полиневропатии, многократно превосходят стоимость лечения заболевания на его начальных стадиях. Основной причиной развития периферической полиневропатии является хроническая гипергликемия, которая изменяет нормальный метаболизм в периферических нервах. Поэтому в ее лечении оптимизация гликемических показателей имеет важнейшее значение.

В настоящее время принят поэтапный план терапии данного заболевания: к первому этапу относятся контроль и нормализация таких факторов, как физическая активность, индекс массы тела, адекватное питание, поддержание нормального артериального давления и пр. Патогенетическая терапия основывается на применении невротропных витаминов, парентеральном введении альфа-липоевой кислоты не менее 3 недель с переходом на пероральный прием по 600 мг в сутки.

В тяжелых случаях показан пероральный прием высоких доз витаминов В₁ и В₆ в сочетании с парентеральным

введением альфа-липоевой кислоты с последующим переходом на ее пероральный прием. Как многочисленные исследования, так и многолетний клинический опыт показали целесообразность такой терапии и отсутствие большого количества нежелательных побочных эффектов. Лечение диабетической полиневропатии может и должно проводиться независимо от основной терапии сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является специфическим средством лечения полиневропатии, причем, по мнению зарубежных специалистов, терапия этого заболевания должна проводиться не только диабетологами, но и терапевтами, семейными врачами.

Альфа-липоевая кислота воздействует непосредственно на патомеханизм диабетической полиневропатии и влияет на различные факторы обмена веществ при диабете. Альфа-липоевая кислота является коэнзимом митохондриального комплекса ферментов, в первую очередь пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. Основная ее функция — участие в окислительном декарбокислировании альфа-кетокислот в тканях. Фармакологические дозы альфа-липоевой кислоты в состоянии устранять обусловленное аккумуляцией ацетил-коэнзима А торможение пируватдегидрогеназы и таким образом способствуют нормализации нарушенного обмена в нервных клетках.

Альфа-липоевая кислота непосредственно влияет на фазы кетогенеза и глюкогенеза, способствуя утилизации и окислению глюкозы, улучшая энергетические параметры, и противодействует энергетическим потерям в клетках (т.е. является биокатализатором энергетического обмена), положительно влияет на аксональный транспорт и нормализует аномальное поступление глюкозы к нерву. Благодаря своим антиоксидантным свойствам альфа-липоевая кислота выводит образующиеся в избытке вследствие гипергликемии свободные радикалы и уменьшает вредное воздействие на нервные клетки.

Альфа-липоевая кислота оказывает регенерирующее действие на нервные волокна, стимулируя рост аксонов и их разветвлений, что с течением времени должно

способствовать восстановлению нервной проводимости. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что альфа-липоевая кислота в зависимости от дозы нормализует уровень глутатиона в периферических нервах, вследствие чего улучшаются их электрофизиологические параметры. Клинический эффект альфа-липоевой кислоты наряду с ускорением нервной проводимости, уменьшением нарушений вибрационной и термочувствительности и т.п. проявляется в смягчении болезненных парестезий.

Многочисленные клинические исследования, в первую очередь наиболее крупные из них ALADIN (Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy) и DEKAN, однозначно доказали эффективность препарата: альфа-липоевая кислота не только существенно улучшает симптоматику периферической диабетической полиневропатии, но и положительно воздействует на кардиальную автономную невропатию.

Еще одно крупное исследование, проведенное в Германии в 1993–1994 гг. (A. Morig, R.G. Alken), было посвящено изучению эффективности и переносимости альфа-липоевой кислоты при лечении диабетической и алкогольной полиневропатий. Апробировался препарат Эспа-липон — раствор для инъекций (150, 300 или 600 мг альфа-липоевой кислоты) или таблетки в оболочке (200 или 600 мг). В исследовании приняли участие 1199 врачей, наблюдавших 6481 пациента с полиневропатией диабетического ($n = 5490$), алкогольного ($n = 984$) и другого генеза. Препарат вводился на начальном этапе многократными дозами (по 600 мг в сутки) парентерально, а в последующем перорально. Лабораторные исследования в процессе лечения позволили констатировать снижение сахара крови натощак на 1,05 ммоль/л ($p < 0,001$), сывороточного креатинина — на 2,71 нкмоль/мл ($p < 0,001$), а также уменьшение на одну треть случаев протеинурии до $< 0,3$ г/день. У больных гипертонией систолическое давление крови при исходном > 95 мм рт.ст. снизилось в среднем на 11 мм рт.ст., а диастолическое — на 9 мм рт.ст. ($n = 616$). В результате применения Эспа-липона значительно улучшилась клиническая картина заболевания. В начале исследования 5550 больных субъективно оценивали дизестезии как «сильные» или «умеренные», в результате лечения такую же оценку своим ощущениям давали уже 1754 пациента. Аналогичная динамика отмечалась в оценке болей: число пациентов с жалобами снизилось с 3653 до 1018. Как врачи, так и пациенты оценивали эффективность и переносимость препарата по четырехмерной шкале (оценки «очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно (умеренно)», «препарат неэффективен/непереносим»): эффективность была оценена как «очень хорошая» или «хорошая» врачами в 83 % случаев и пациентами в 80 % случаев, переносимость оценена так же в 96 и 95 % случаев соответственно. В целом по результатам этого крупномасштабного исследования переносимость Эспа-липона оценивается как очень хорошая, а клиническое улучшение при применении у больных с полиневропатиями — как отличное.

В России также накоплен немалый опыт применения альфа-липоевой кислоты: препарат Эспа-липон уже несколько лет имеется в арсенале врачей и смог зарекомендовать себя как надежное и проверенное средство. Проведены клинические исследования по его применению. И.Ю. Демидова сообщает о результатах применения препарата Эспа-липон у 200 больных сахарным диабетом с диагностированной периферической полиневропатией.

Терапии Эспа-липоном предшествовал период достижения компенсации сахарного диабета. Лечение начинали с введения препарата внутривенно капельно в дозе 600–900–1200 мг в сутки (20 инъекций) с 50 мл 0,9% натрия хлорида. Вскоре после начала терапии у 80 % больных была отмечена положительная динамика в виде уменьшения болей, парестезии и судорог в ногах. В случаях сохранения болевых ощущений отмечено снижение их интенсивности и частоты возникновения. Побочных реакций при введении Эспа-липона замечено не было. После внутривенного введения препарата все больные были переведены на пероральный прием в дозе 600–900 мг в сутки. Длительный прием препарата в течение 3–6 месяцев закрепил достигнутый эффект и способствовал улучшению вибрационной чувствительности. Для контроля объективности результатов исследования использовали в качестве плацебо 0,9% раствор натрия хлорида. В группе плацебо ни в одном случае улучшения показателей и субъективного самочувствия зафиксировано не было. Таким образом, результаты данного исследования подтвердили непосредственное положительное влияние Эспа-липона на состояние периферических нервов и клиническую картину полиневропатии.

Вопрос о возможности профилактики диабетической стопы в детском и подростковом возрасте рассмотрен в статье проф. Э.П. Касаткиной, главного детского эндокринолога МЗ РФ. Она отметила особенности ситуации, связанные с профилактикой осложнений сахарного диабета у детей и подростков, в частности такой фактор, как диабетическая невропатия в детском и юношеском возрасте и связанный с ней риск развития синдрома диабетической стопы. Почти у 20 % детей, страдающих диабетом, и у 70 % подростков с этим заболеванием имеется такой фактор риска развития диабетической стопы, как невропатия, причем у детей наблюдается, как правило, периферическая форма, а у подростков — как периферическая, так и автономная невропатия и их сочетание. Проявление заболевания связано с особенностями, осложняющими постановку диагноза. Основой профилактики диабетической невропатии и ее осложнений у детей и подростков должны стать не только мероприятия по компенсации основного заболевания, по оптимизации обмена веществ, но и использование лекарственных средств, способных влиять на патомеханизм невропатии. Веществом, действующим непосредственно на патогенез невропатии и в то же время оптимизирующим энергетический обмен в нервных клетках, и является альфа-липоевая кислота. Однако до сих пор этот препарат не использовался у детей для лечения диабетической невропатии. В исследование включили 28 детей с явными признаками диабетической невропатии (автономной, периферической и их сочетаний). Для лечения применяли препарат Эспа-липон в дозе 600 мг в сутки перорально. Через 2 месяца лечения у 18 детей полностью исчезли симптомы периферической полиневропатии, у остальных выраженность симптомов значительно снизилась. К сожалению, не наблюдалось положительных сдвигов у 3 детей с автономной невропатией, возможно, из-за недостаточной длительности лечения. При этом не было отмечено компенсаторных сдвигов и улучшения показателей углеводного обмена, что объясняется плохой компенсацией сахарного диабета у подростков. Даже на фоне недостаточной компенсации

основного заболевания Эспа-липон специфически влияет на клиническую картину невропатии. Проф. Э.П. Касаткина отмечает необходимость дальнейшего исследования препарата для разработки тактики его применения у детей, поскольку его эффективность и хорошая переносимость в указанной дозировке сомнений не вызывают.

Влиянию Эспа-липона на функциональное состояние скелетных мышц и проводящую функцию моторных аксонов периферических нервов при аксональных и демиелинизирующих полиневропатиях посвящено исследование проф. Б.М. Гехт (Всероссийский миастенический центр и отделение нервно-мышечной патологии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН). В исследование включили 60 больных с демиелинизирующей невропатией (с преимущественным поражением мышц ног) в возрасте от 36 до 80 лет, среди них равное число женщин и мужчин. Препарат вводился внутривенно капельно в течение 20 дней по 600 мг в сутки (20 введений). Затем назначался пероральный прием препарата по 600 мг в течение 2 недель, после чего доза снижалась до 300 мг в сутки. Обследование проводилось до и после внутривенного введения препарата и включало клинические параметры, исследование максимальной скорости проведения возбуждения по сенсорным и моторным нервам, исследование скорости проведения F-волны, исследование двигательных единиц скелетных мышц, спонтанной активности двигательных волокон. Обработка результатов проводилась по методике вариационной статистики. Исследование показало положительное влияние альфа-липовой кислоты (Эспа-липона) на проявления демиелинизирующей невропатии. Начиная со второй недели лечения больные отмечали уменьшение слабости и болей, у них снижались показатели нарушений чувствительности и вегетативных расстройств. Максимальное улучшение наступало к концу курса внутривенного применения препарата. Прием Эспа-липона в таблетках пролонгировал достигнутый эффект, при отмене препарата терапевтический эффект сохранялся в течение 2–3 недель, а затем наблюдалось обострение симптоматики заболевания, что говорит о необходимости поддерживающей терапии таблетированным препаратом для профилактики рецидивов. Переносимость препарата была хорошей: лишь в 2 случаях лечение было отменено после 10 в/в введений в связи с развившейся пирогенной реакцией. Назначение Эспа-липона приводило к существенной нормализации электрофизиологических показателей при полиневропатиях. Так, амплитуда М-ответа изменялась на статистически достоверные величины — в среднем от 89 до применения препарата до 132 после лечения. В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности Эспа-липона в применяемых дозах при воспалительных демиелинизирующих невропатиях.

Другие возможности альфа-липовой кислоты исследовались на кафедре детских болезней № 1 РГМУ, а именно изучалась способность альфа-липовой кислоты влиять на холестерин у детей из группы высокого риска развития атеросклероза. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что в наши дни в индустриально развитых странах гиперлипидемия представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний обмена веществ. Опасность болезней, связанных с нарушениями липидного обмена, в частности атеросклероза, заключается

в том, что довольно долго они протекают бессимптомно и манифестируют уже на стадии серьезного заболевания. Поэтому выделение комплекса причин, способствующих развитию атеросклероза, чрезвычайно важно с точки зрения своевременной профилактики. Одним из важных факторов риска является гиперлипидемия, при которой в результате нарушения синтеза, транспорта и расщепления липопротеидов повышается уровень холестерина и/или триглицеридов в плазме крови, что может привести к отложению жировых пятен и полос на стенках сосудов, к атеросклерозу и другим заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Лечение гиперлипидемий всегда начинается с диеты, однако часто диетических мероприятий недостаточно и приходится прибегать к медикаментозной терапии. Особую сложность фармакологическая коррекция липидного обмена представляет собой у детей, поскольку в детском возрасте не применяется ряд липидоснижающих препаратов. Кроме того, важно выявить нарушения на достаточно ранней их стадии, а для этого врачи-педиатры должны уделять особое внимание ранней диагностике гиперхолестеринемий у детей групп повышенного риска, в том числе имеющих отягощенный семейный анамнез. Как правило, в основе нарушений липидного обмена у детей лежат не органические нарушения, а метаболические, для нормализации которых достаточно адекватно повлиять на обмен веществ на клеточном уровне. Можно предположить, что это позволяет сделать альфа-липовая кислота, непосредственно влияющая на энергетический обмен в клетке и нормализующая окислительно-восстановительные процессы в ней.

Для оценки эффективности альфа-липовой кислоты при коррекции нарушений липидного обмена было проведено исследование, в которое включили детей из семей высокого риска развития атеросклероза. Было показано, что у детей, родители которых имеют ранние признаки атеросклероза, обнаружены нарушения обмена холестерина. Так, у этих детей выявлено достоверное увеличение содержания холестерина до 4,7 ммоль/л по сравнению с показателями у детей из группы сравнения (родители без признаков атеросклероза). Расчет индекса атерогенности показал, что у детей исследуемой группы риск раннего развития атеросклероза выше, чем у их сверстников из группы сравнения ($p < 0,01$). Наличие атерогенных изменений липидного спектра явилось показанием к проведению курса профилактического лечения, который включал диетотерапию, оптимизацию физической нагрузки и применение препарата альфа-липовой кислоты — Эспа-липона. Исследования показали снижение уровня общего холестерина и снижение атерогенной направленности липидного спектра, что достоверно уменьшает риск развития заболевания. Переносимость препарата была хорошей, побочных реакций не отмечено. Таким образом, наши врачи имеют в своем арсенале надежный, эффективный и хорошо переносимый препарат альфа-липовой кислоты — Эспа-липон, воздействующий непосредственно на патогенез обменных нарушений в нервных клетках, являющийся специфическим средством для лечения диабетической и других полиневропатий, а также обладающий свойствами, позволяющими корригировать липидный обмен на ранних стадиях метаболических нарушений.

Получено 22.03.10 □