

# ДИАБЕТ і життя №1.1998

## ЛІКУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ТА МЕДИЧНА ТЕХНІКА

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭСПА-ЛИПОНА (АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ) В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Диабетическая полинейропатия (ДП) является одним из самых распространенных поздних осложнений сахарного диабета. Выраженные нарушения различных видов чувствительности при ДП в сочетании с вегетативной нейропатией играют ведущую роль в развитии нейропатически-инфицированной диабетической стопы. Кроме того, постоянные неприятные ощущения в нижних конечностях, такие как "ползание мурашек" /"жжение" я пр., боль, появляющиеся в основном ночью, непосредственно не угрожают жизни больных, но значительно снижают качество их жизни. Применение анальгезирующих средств не на долго облегчают состояние пациентов, а их длительный прием отрицательно сказывается на функции печени и кровотоковой системы. Достижение стойкой компенсации сахарного диабета и использование различных средств, улучшающих состояние периферических нервов (миоинозит, витамины группы В, ингибиторы альдозоредуктазы), к сожалению, далеко не всегда приводят к желаемым результатам. Отмечается некоторая положительная динамика со стороны улучшения нервной проводимости, а болевые ощущения, доставляющие больным наибольшее страдание, по прежнему сохраняются. Данное обстоятельство заставляет постоянно искать новые подходы к терапии ДП.

Одним из таких подходов является использование альфа-липовой кислоты. Положительное влияние альфа-липовой кислоты на состояние периферических нервов прежде всего связано с высокой антиоксидантной способностью данного препарата. Так, альфа-липовая кислота уменьшает имеющийся при сахарном диабете окислительный стресс путем снижения содержания гидроксильных радикалов, хлорноватистой кислоты, элементарного кислорода, синергического взаимодействия с другими антиоксидантами, в частности, повышая содержание аскорбиновой кислоты в клетках.

Кроме перечисленных выше эффектов, альфа-липовая кислота способна уменьшать проявления диабетической макро- и микроангиопатии путем снижения процессов гликозилирования различных белков. Улучшение функционального состояния сосудов приводит, в частности, к уменьшению гипоксии нервных волокон и снижению проявлений ДП.

В 1996 г. на кафедре эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова было проведено клиническое испытание препарата Эспа-липон. Под наблюдением находилось 45 больных (17 мужчин и 28 женщин), страдающих ИЗСД и ИНСД.

Учитывая существенную роль хронической гипергликемии в патогенезе диабетической нейропатии, в исследование не включались больные, находящиеся в состоянии декомпенсации. Началу терапии Эспа-липоном предшествовал период достижения компенсации заболевания. Критериями отбора больных для лечения альфа-липовой кислотой были прежде всего отсутствие явных клинических симптомов диабетической макроангиопатии, а именно: теплые нижние конечности, удовлетворительная пульсация на отсутствие связи болевых ощущений с физическими нагрузками, отсутствие в анамнезе указаний на наличие острых макроангиопатических осложнений. Кроме того: чувство "жжения", "ползания мурашек" и ощущение похолодания стоп при их нормальной температуре, снижение вибрационной, тактильной, температурной и мышечно-суставной чувствительности, отсутствие в анамнезе указаний на аллергические реакции любой этиологии.

Наиболее типичными клиническими проявлениями ДП у наблюдаемых больных были:

- парестезии и дизестезии (95,6%);
- боли в нижних конечностях в покое (100%);
- снижение тактильной чувствительности (8%);
- снижение вибрационной чувствительности ниже 4/8 октавы по камертону (100%);
- снижение или выпадение сухожильного чувства (93,3%);
- снижение мышечно-суставного чувства (80,0%);
- судороги в икроножных мышцах или мышечные подергивания (37,8%).

Сначала Эспа-липон назначался внутривенно капельно, медленно вместе с 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Ежедневная доза препарата составляла 600-900-1200 мг/сут. в течение 4-х недель (20 инъекций).

Аллергических реакций зарегистрировано не было. Положительная динамика была отмечена более чем у 80% больных вскоре после начала терапии в виде уменьшения болей, парестезии и судорог в нижних конечностях. Пациенты, у которых болевые ощущения сохранялись, отметили однозначный прогресс в снижении их интенсивности и частоты возникновения. Описанная положительная динамика в состоянии больных привела к значительному улучшению самочувствия и качества жизни пациентов. Учитывая столь выраженную и быструю положительную динамику, особенно связанную с теми симптомами, которые оцениваются больными субъективно, было проведено простое "слепое" исследование. В качестве плацебо использовался физиологический раствор в количестве 50 мл, вводимый внутривенно капельно, медленно. Подобная группа контроля по всем сравниваемым параметрам была абсолютно идентична группе больных, получающих Эспа-липон. Все больные, за исключением одного легко внушаемого пациента, однозначно отрицали какие-либо положительные изменения со стороны неврологической симптоматики. Проведенное простое слепое исследование подтвердило, что уменьшение болей и дизестезий было результатом влияния внутривенного введения Эспа-липона.

После курса внутривенного введения препарата все больные были переведены на пероральный прием Эспа-липона в той же дозе. Длительный (3-6 мес.) прием препарата закрепил достигнутый положительный эффект и привел к улучшению вибрационной чувствительности у 30% больных.

Таким образом, полученные в результате исследования данные позволяют рекомендовать Эспа-липон в качестве средства лечения диабетической полинейропатии. Лечение следует начинать с внутривенного капельного введения раствора Эспа-липона в количестве 600-900-1200 мг/сут. с дальнейшим переводом на пероральный прием препарата в той же дозировке.

Альфа-липоевая кислота является коэнзимом комплекса ферментов, которые ускоряют окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (напр, пируват, альфа-кето-глутарат и разветвленные альфа-кетокислоты). В экспериментах на животных было достигнуто уменьшение образования кетонных соединений в печени. Пируватдегидрогеназа активируется при одновременном подавлении пируват-карбоксилазы. Повышается усвоение глюкозы за счет стимуляции транспорта глюкозы, облегчения ее диффузии в клетке.

Привлекают внимание различные экспериментальные данные, говорящие о возможных механизмах действия альфа-липоевой кислоты. Так, например, были доказаны снижение уровня свободных радикалов (в моделировании синдрома у животного их уровень повышали внутри-неврально), а также стимуляция роста новых нервных волокон (культура клеток нейроblastомы крыс). Есть данные о торможении гликозилирования протеиновых структур.

В 1993-1994 гг. в Германии было проведено открытое (А.Мориг, Р.Алькен) исследование эффективности парентерального и перорального применения альфа-липоевой кислоты при лечении 6481 пациента с полинейропатией диабетического (N = 5490), алкогольного (N = 984) и других видов генеза. Препарат вводился на начальном этапе многократными дозами, всего 600 мг альфа-липоевой кислоты в сутки, в основном парентерально, в последующем медикамент в тех же дозах давался орально. 72% пациентов наблюдались в течение 4 недель и более. Было констатировано удовлетворительное снижение сахара в крови натощак на 1,05 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), сыровоточного креатинина на 2,71 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а также уменьшение на одну треть случаев протеинурии. У гипертоников систолическое кровяное давление (при исходной величине диастолического давления  $> 95$  мм рт.ст.) снизилось на 11 мм рт.ст. Клиническая картина значительно улучшилась в результате применения альфа-липоевой кислоты. Если в начале терапии 5550 пациентов оценивали дизестезий как "умеренные" или "сильные", в конце наблюдения число таких пациентов составляло 1754. Аналогичная динамика отмечалась в оценках болей - число пациентов с жалобами снизилось с 3653 до 1018. Клиническая эффективность врачами и пациентами в целом была признана "хорошей" или "очень хорошей" в 83% и 80% случаев соответственно. Переносимость была оценена 96% врачей и 95% пациентов как "хорошая" и "очень хорошая". 1,3% пациентов указывали на неприятные ощущения в голове, еще 1,3% - на желудочно-кишечные расстройства; у 0,9% пациентов наблюдались другие побочные действия. К ним относятся локальные реакции в местах инъекций и в отдельных случаях гипогликемические реакции. 168 пациентов прервали терапию из-за неэффективности, 56 - из-за непереносимости.

В целом переносимость альфа-липоевой кислоты можно оценить как очень хорошую, а клиническое улучшение у больных с полинейропатией как отличное.