

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии

М.И.Балаболкин, Э.Р.Хасанова, А.М.Мкртумян, В.М.Кремнинская

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова

Нейропатия – наиболее частое осложнение сахарного диабета, частота которого коррелирует с длительностью заболевания. Для диабета характерно множественное поражение периферических нервов, но в некоторых случаях развивается диабетическая мононейропатия. Могут поражаться черепные (3, 4 и 6-я пара) или крупные периферические нервы (бедренный, седалищный, срединный или лучевой). При появлении первых симптомов диабета у 3,5–6,1% больных уже имеются определенные признаки диабетической нейропатии. Через 5 лет от начала заболевания их выявляют у 12,5–14,5% больных, через 10 – у 20–25%, через 15 – у 23–27%, через 25 – у 55–65%. Частота обнаружения полинейропатии зависит от метода ее диагностики. Так, при применении электрофизиологических методов исследования и миографии частота диагностики поражения периферических нервов увеличивается до 70–90%. Чаше при сахарном диабете встречается поражение вегетативной нервной системы.

Патогенез диабетической нейропатии сложен. Поздние осложнения сахарного диабета являются результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических факторов и факторов окружающей среды, в том числе различных метаболических, сосудистых, аутоиммунных изменений, недостаточности нейрогормональных факторов роста и др. Среди этиологических факторов главное значение имеет хроническая гипергликемия. Роль гипергликемии подтверждает тот факт, что частота нейропатии у больных сахарным диабетом I и II типа практически одинакова, хотя патогенез этих форм диабета различен, а общей чертой является гипергликемия и сниженный эффект инсулина. Клинически явная нейропатия чаще встречается у больных с плохо контролируемым диабетом. Длительная компенсация сахарного диабета улучшает течение нейропатии и способствует резкому уменьшению частоты этого осложнения. Об этом убедительно свидетельствуют результаты проспективного многоцентрового исследования The Diabetes Control and Complications Trial (Контроль диабета и его поздние осложнения). Строгая компенсация сахарного диабета в течение около десяти лет привела к значительному (почти на 70%) уменьшению частоты нейропатии по сравнению с таковой у больных контрольной группы, у которых компенсация диабета была достоверно хуже.

Диабетическая полинейропатия является, по-видимому, следствием прежде всего метаболических нарушений в периферических нервах. Предложено несколько теорий, объясняющих патогенез диабетической полинейропатии: гипотезы накопления сорбитола, недостаточности миоинозитола, неферментного гликозилирования белков, недостаточности синтеза НАДФ-Н, глутатиона, усиления перекисного окисления липидов и недостаточности антиоксидантной системы, сосудистая и аутоиммунная теории и др.

Нарушение чувствительности периферических нервов – наиболее частая форма диабетической нейропатии. Проявления ее включают в себя слабость и тяжесть, как правило, в симметричных участках нижних конечностей, жжение, стреляющие или диффузные боли, а также судороги мышц (чаще икроножных), парестезии, дизестезии,

аллодинии (нарушение контактной чувствительности). Наблюдается снижение всех видов чувствительности: температурной, болевой, вибрационной (в виде “рваных перчаток и носков”). Чаще эти нарушения локализуются на стопах. Особенно характерны парестезии. Боли в основном возникают в нижних конечностях по ночам. Сравнительно часто выявляют атаксию, которую обычно неправильно расценивают как проявление мозжечковых нарушений, и неустойчивость в позе Ромберга, свидетельствующую о нарушении функции проприоцептивных длинных волокон. Снижение болевой и температурной чувствительности при нейропатической форме диабетической стопы приводит к тому, что больной меньше обращает внимание на травмы стопы (узкая обувь, выросший ноготь и др.). В результате развиваются изъязвления, характеризующиеся торпидным течением и неблагоприятным прогнозом. Нарушение функции двигательных нервов сопровождается слабостью и уменьшением объема периферических мышц (предплечья, кисти, стопы), снижением или даже исчезновением коленного и ахиллова рефлекса. При комбинированном поражении периферических нервов имеются как чувствительные, так и двигательные нарушения. Боли, дизестезии и парестезии резко снижают качество жизни больного диабетом и в некоторых случаях приводят к инвалидности.

Для уменьшения болевого синдрома при сахарном диабете применяют различные симптоматические средства: анальгетики (аспирин, анальгин, баралгин), противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, дилантин, клоназепам), трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин), клонидин, капсаицин, ингибиторы альдозоредуктазы (олрестатин, олредаза, толрестат, изодибут и др.), вазодилататоры (антагонисты норадреналина, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, производные простагландинов, нитраты), мембраностабилизирующие средства (лигнокаин, лидокаин и его пероральный аналог мексилетин), масло примулы, содержащее линоленовую (75%) и гамма-линоленовую кислоты (8–10%), ганглиозиды и др.

Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон, “Esparma”) является коэнзимом комплекса ферментов, которые ускоряют окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (пирувата, альфа-кетоглутарата и разветвленных альфа-кетокислот). Препарат активизирует пируватдегидрогеназу и подавляет пируваткарбоксилазу. При его применении повышается усвоение глюкозы за счет стимуляции ее транспорта. Кроме того, альфа-липоевая кислота является высокоактивным антиоксидантом и снижает количество свободных радикалов, восстанавливает уровень АТФ, уменьшая таким образом дефицит энергии в тканях. Исследованиями последних лет показано, что альфа-липоевая кислота снижает гликозилирование белков и тем самым в определенной мере способствует профилактике сосудистых осложнений сахарного диабета. Эспа-липон выпускается в виде раствора для инъекций (150, 300 или 600 мг) и таблеток (200 или 600 мг). Целью исследования было изучение эффективности Эспа-липона у 20 больных сахарным диабетом, осложнившимся нейропатией.

Среди обследованных было 16 женщин в возрасте от 47 до 71 года с длительностью заболевания 10–25 лет и 4 мужчин в возрасте от 46 до 61 года с длительностью заболевания 15–25 лет. Лишь у одного больного с выраженной диабетической полинейропатией длительность заболевания составляла 1 год. У 5 больных имелся сахарный диабет I типа, у 15 – II типа. Критериями включения больных в исследование были длительность диабетической нейропатии не менее 2 лет, отсутствие явных клинических признаков макроангиопатии (теплые нижние конечности, удовлетворительная пульсация на a. dorsalis pedis, отсутствие связи боли с физическими нагрузками, отсутствие в анамнезе острых осложнений макроангиопатии). Учитывали также наличие сниженной вибрационной, тактильной, температурной, мышечно-суставной и болевой чувствительности.

В течение первых 3 недель в стационаре проводили общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, исследование гликемического профиля, глюкозурии и определение гликозилированного гемоглобина. Вибрационную чувствительность оценивали с помощью камертона "Riedel Seifert" на кончике большого пальца левой и правой ноги. Болевую чувствительность определяли в баллах по "шкале болей" (модифицированная шкала по Mc Greii) на обеих нижних конечностях: 0 – полное отсутствие болей, 20 баллов – очень сильные боли. Общее состояние больного оценивали с помощью анкеты "Clinical Global Impression".

Эспа-липон в течение 3 недель вводили внутривенно в виде инфузий (по 600 мг/сут), а затем назначали внутрь (по 600 мг/сут) на 3–6 мес.

Парестезии и дизестезии имелись у 94% больных, боли в нижних конечностях различной степени выраженности в покое – у 100%. Интенсивность болей до лечения составила в среднем $15,7 \pm 1,19$ балла. Вибрационная чувствительность была снижена у всех обследованных и составила на кончике большого пальца правой ноги $2,6 \pm 0,6$ балла, а на кончике большого пальца левой ноги – $2,9 \pm 0,47$ балла. Степень тяжести состояния расценена как средняя у 9 больных, значительная у 10 и серьезная у 1.

В результате лечения альфа-липоевой кислотой уже во время второго визита отмечено статистически достоверное ($P < 0,0001$) увеличение вибрационной чувствительности на кончике большого пальца правой и левой ноги и уменьшение интенсивности болей (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Динамика болей, вибрационной чувствительности и лабораторных показателей при лечении альфа-липоевой кислотой

Время обследования	До лечения	3 недели	2 мес	3 мес	4-6 мес
Шкала болей	$15,7 \pm 1,19$	$8,4 \pm 1,02$	$5,3 \pm 1,37$	$3,4 \pm 1,49$	$3,1 \pm 1,63$
Вибрационная чувствительность					
кончик большого пальца правой ноги	$2,6 \pm 0,60$	$4,9 \pm 0,63$	$5,0 \pm 0,74$	$5,2 \pm 0,73$	$5,2 \pm 0,88$
кончик большого пальца левой ноги	$2,9 \pm 0,47$	$5,1 \pm 0,54$	$5,1 \pm 0,68$	$5,5 \pm 0,70$	$5,4 \pm 0,94$
Общий холестерин (ммоль/л)	$5,7 \pm 0,74$	$6,2 \pm 0,72$	$5,7 \pm 0,47$	$5,5 \pm 0,63$	$5,9 \pm 0,59$
Триглицериды (ммоль/л)	$2,5 \pm 0,91$	$2,2 \pm 0,72$	$1,9 \pm 0,94$	$5,5 \pm 0,63$	$5,9 \pm 0,59$
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)	$1,1 \pm 0,15$	$1,1 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,13$	$1,1 \pm 0,14$	$1,2 \pm 0,15$
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)	$3,6 \pm 0,60$	$3,9 \pm 0,42$	$3,7 \pm 0,34$	$3,8 \pm 0,57$	$3,9 \pm 0,62$
HbA1 (%)	$12,2 \pm 0,91$	$10,7 \pm 1,02$	$11,3 \pm 1,2$	$10,1 \pm 0,96$	$9,8 \pm 1,34$
HbA1c (%)	$9,3 \pm 0,61$	$8,3 \pm 0,68$	$8,7 \pm 0,81$	$7,9 \pm 0,61$	$8,0 \pm 0,84$

Боли в нижних конечностях полностью исчезли через 4–5 мес лечения у 5 больных и значительно уменьшились у остальных. Улучшение показателей вибрационной чувствительности, достигавшее максимума через 3 мес, выявлено у всех больных. В дальнейшем, несмотря на продолжение лечения, вибрационная чувствительность не менялась. Практически у всех больных исчезли парестезии. Положительная динамика указанных нарушений способствовала улучшению качества жизни больных.

Показатели липидного обмена на протяжении всего периода лечения оставались

практически постоянными. Сахароснижающую терапию почти не меняли; у некоторых больных дозы сахароснижающих препаратов даже несколько уменьшили. Тем не менее, у больных отмечено постепенное снижение в уровня гликозилированного гемоглобина HbA1 и HbA1c в плазме крови. Это позволяет предположить, что альфа-липоевая кислота снижает скорость гликозилирования белков в организме, что и приводит к уменьшению содержания гликозилированного гемоглобина.

Наши данные согласуются с наблюдениями D.Ziegler и соавт. [4], которые при применении альфа-липоевой кислоты в дозе 600 или 1200 мг/сут в течение 3 недель наблюдали значительное уменьшение болевого синдрома у больных с диабетической нейропатией. N.Nagamatsu и соавт. [1] показали, что альфа-липоевая кислота улучшает кровоснабжение периферических нервов и восстанавливает электрофизиологические показатели нервов у животных с экспериментальным диабетом. По данным других авторов [2,3], альфа-липоевая кислота обладает антиоксидантными свойствами, улучшает утилизацию глюкозы за счет повышения экспрессии ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4, снижает уровень гликозилированных белков, что препятствует прогрессированию сосудистых осложнений сахарного диабета.

Таким образом, альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) оказывает положительное влияние на течение диабетической нейропатии и может использоваться в комплексной терапии сахарного диабета, осложнившегося нейропатией.

1. Nagamatsu N., Nickander K., Schmeltzer J. Diabetes Care, 1995, 18, 1660-1667.
2. Ou P., Tritschler H., Wolff S. Pharmacology, 1995, 50, 123-126.
3. Suzuki Y., Tsuchiya M., Packer L. Free Rad. Res. Commun., 1992, 17, 211-217.
4. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau et al. Diabetologie, 1995, 38, 1425-1433.

Эффективность новой формы сулодексида в лечении