

"УТВЕРЖДАЮ"

Главный невропатолог Санкт-Петербурга

Член-корреспондент РАМН, д. м. н.,

профессор . А.А.Скоромец

ОТЧЕТ

о выполнении открытого исследования препарата ЭСПА-ЛИПОН
компании "Esparma", фармацевтическая фабрика ГмбХ, при диабетическом
поражении нервной системы

Кафедра неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова длительное время занимается изучением эффективности традиционных и новых лекарственных средств, применяемых для лечения осложнений сахарного диабета (СД). Сложность и многокомпонентность патогенеза неврологических расстройств при СД объясняют многообразие препаратов, применяемых для лечения данных осложнений. Особый интерес для эффективной помощи больным представляют препараты альфа-липоевой или тиоктовой кислоты, являющейся коэнзимом окислительного декарбоксилирования. При сахарном диабете наблюдается дефицит тиоктовой кислоты, что отрицательно влияет на энергетический метаболизм нервных клеток. Применение данного коэнзима может активировать митохондриальный синтез. Альфа-липоевая кислота способна усиливать транспорт и поглощение глюкозы, обладает гипогликемическим эффектом. Альфа-липоевая кислота является мощным антиоксидантным средством, препятствуя проявлениям оксидативного стресса.

В настоящее время в России зарегистрирован препарат ЭСПА-ЛИПОН (препарат альфа-липоевой кислоты для внутривенного введения и формы для перорального приема) фирмы ЭСПАРМА. Сотрудники кафедры и клиники неврологии и нейрохирургии провели постклиническую апробацию препарата ЭСПА-ЛИПОН. Подобное исследование позволило сформировать собственное мнение об эффективности препарата и выработать практические

рекомендации по его применению.

Цель исследования: получить данные об эффективности и особенностях применения ЭСПА-ЛИПОНА при различных клинических вариантах поражения нервной системы при сахарном диабете.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние **эспа-липона** на клиническое состояние пациентов с диабетическим повреждением нервной системы.
2. Изучить влияние **эспа-липона** на электрофизиологические показатели центральной и периферической нервной систем.
3. Оценить динамику лабораторно-биохимических показателей у больных с диабетической энцефало- и полинейропатией после курса лечения **эспа-липоном**.

Место проведения исследования:

Отделение эндокринологии факультетской терапии, кафедра и отделение неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова, отделение эндокринологии 2-й многопрофильной больницы г. Санкт-Петербурга.

Сроки проведения исследования: формирование, обследование и лечение группы больных численностью 35 человек : июнь 1997 года -август 1998 года.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие поражения периферической и центральной нервной систем при I или II типе

сахарного диабета, отсутствие противопоказаний к введению **эспа-липона**.

Критерии исключения: развитие побочных эффектов, ухудшение клинического статуса пациентов.

Дозы и схема лечения: трехнедельное внутривенное введение по 600 мг/сутки со скоростью не более 50 мг/мин в изотоническом растворе NaCl и последующий четырехмесячный курс таблетированного препарата по 600 мг (20 пациентов, 15 женщин и 5 мужчин), 1200 мг (9 пациентов, 6 женщин и 3 мужчины) и 1800 мг (6 пациентов, 4 женщины' и 2 мужчины).

Показатели, подвергаемые оценке: жалобы больного, изменения объективного статуса; электрофизиологические показатели деятельности нервной системы (электроэнцефалография, электронейромио-графия,

соматосенсорные и зрительные вызванные потенциалы); методы оценки нарушений глубокой чувствительности (вибрационной); лабораторно-биохимические показатели.

Характеристика группы больных

В группу пациентов, получавших эспа-липон, вошли 35 больных сахарным диабетом (25 женщин и 10 мужчин). 32 пациента страдали инсулинзависимым сахарным диабетом (I тип) и 3 инсулиннезависимым СД (II тип). Средний возраст женщин составил 35.4 ± 2.8 лет, мужчин 43.7 ± 3.9 лет. Давность заболевания для больных I типом СД была 15.8 ± 1.2 года, для больных II типом СД - 7.6 ± 1.3 года. Высокая степень гипергликемии отмечалась у 8 больных, 17 человек имели среднюю степень гипергликемии, 10 человек - невысокую (по показателям гликозилированного гемоглобина и с учетом суточных колебаний гликемии во время курса лечения). Склонность к эпизодам гипогликемии отмечалась у 8 пациентов.

У 100 % пациентов имелись характерные жалобы на боли или похолодание, жжение и "ползание мурашек" в кистях и стопах, 14 % отмечали сниженный эмоциональный фон, снижение памяти, раздражительность, 34 % отмечали ухудшение сна, повышенную умственную и физическую утомляемость. У 100 % пациентов при электромиографическом исследовании выявлялось снижение скорости проведения электрического импульса по периферическим нервам. У 96% - снижение вибрационной чувствительности. У 45 % обследованных выявлялись диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга при электроэнцефалографии (ЭЭГ). При ультразвуковом доплерографическом исследовании (УЗДГ) у 28 % больных было найдено снижение индекса вазомоторной реактивности брахиоцефальных и интракраниальных артерий.

При офтальмологическом исследовании у 31 пациента на глазном дне определялись признаки диабетической ретинопатии (непролиферативная стадия). Признаки диабетической нефропатии имелись у 18 человек (12 человек с постоянной протеинурией).

Уровень рабочего систолического артериального давления у 3 из

обследованных больных был ниже 100 мм рт.ст., у 10 - выше 140 мм рт. ст. При электрокардиографическом обследовании у 15 пациентов выявлена синусовая тахикардия, у 21 - элементы нарушения внутрижелудочковой проводимости, синусовая брадикардия - у 2 пациентов.

Лабораторно-биохимические исследования выявили следующее: содержание общего белка крови составило 68.0 ± 1.6 г/л, причем у 2 пациентов содержание белка было ниже 60 г/л, уровень креатинина 87.2 ± 6.3 мкмоль/л, фибриногена 2.85 ± 0.45 г/л, протромбин 125.1 ± 12.4 %, содержание холестерина 5.98 ± 0.38 ммоль/л (у 4 пациентов уровень был повышен), триглицеридов 1.41 ± 0.25 моль/л (высокий уровень у 4 пациентов), бета-липопротеидов 41.7 ± 3.2 ед.

Уровень малонового диальдегида (МДА) - вторичного продукта перекисного окисления липидов - в тромбоцитах больных составил 1.8 ± 0.2 нмоль/ 10^{10} клеток, что достоверно выше контрольных цифр ($p < 0.001$), в плазме уровень МДА составил 9.34 ± 0.58 мкмоль/мг липидов (контрольный уровень 1.46 ± 0.01 , $p < 0.001$). Активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в тромбоцитах 1.3 ± 0.12 усл.едЛО⁶ клеток (при нормальных значениях 5.2 ± 0.38 , $p < 0.001$). Повышение АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов было выявлено у 14 пациентов (повышение максимальной амплитуды агрегации).

Результаты, полученные при применении ЭСПА-ЛИПОНА

Субъективные изменения

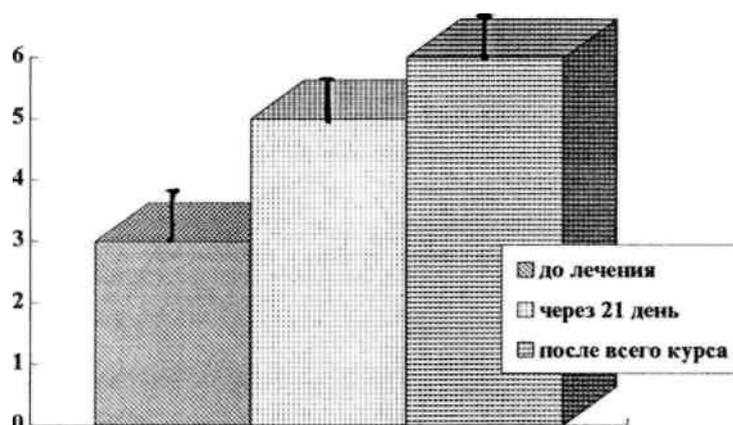
Подавляющее большинство пациентов (33 человека) отмечали улучшение состояния уже после первых внутривенных инъекций. Больные отмечали улучшение настроения, памяти и внимания. Уменьшались ощущения онемения, жжения, боли в кистях и стопах, прекращались ночные судороги мышц, двое пациентов отметили существенное улучшение зрения. Субъективное улучшение продолжалось в течение всего курса внутривенного введения препарата, при переходе на прием эспа-липона per os больные отмечали некоторое ослабление эффекта и постепенное возвращение

прежних жалоб. Только двое пациентов не отметили никакого улучшения после применения препарата.

Объективные методы исследования

Неврологический осмотр выявил уменьшение проявлений поли-нейропатии: восстановление глубоких рефлексов в 10 случаях, уменьшение полиневритических расстройств болевой чувствительности в 28 случаях, улучшение вибрационной чувствительности в 27 случаях.

Рис. 1 Восстановление вибрационной чувствительности (сек)



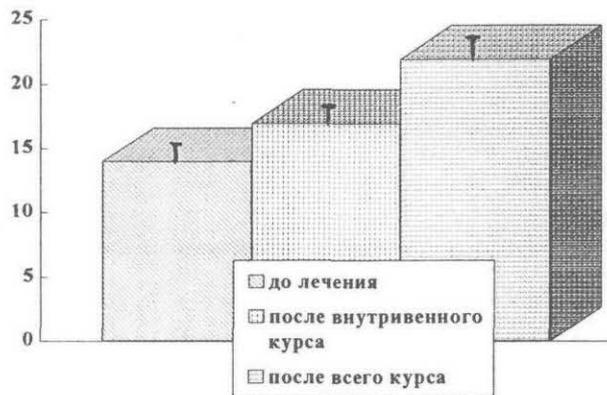
Электронейромиографические исследования

Исследования проводили на приборе "Viking" фирмы "Nicolet". При исследовании скорости проведения по нервам не выявлено разницы между правыми и левыми сторонами тела. Достоверной разницы в группах больных, получавших 600, 1200 и 1800 мг при пероральном приеме по скоростным показателям не было.

Наибольший эффект применения эспа-липона проявлялся ускорением проведения по чувствительным нервам и тенденцией к ускорению проведения по дистальным отделам двигательных нервов (более тонкие участки).

Скорость проведения по чувствительным нервам

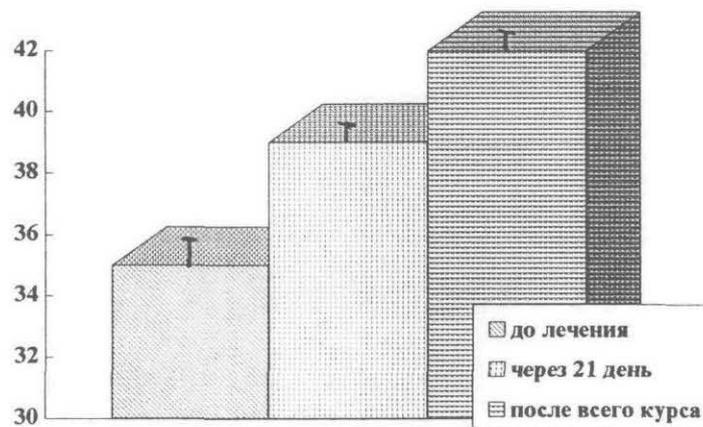
Рис.2 Скорость проведения (м/с) по п. peroneus superficialis



до лечения	через 21 день	после всего курса
14.8±0.95	17.03±0.99	22.3±0.86***

*** - $p < 0.001$

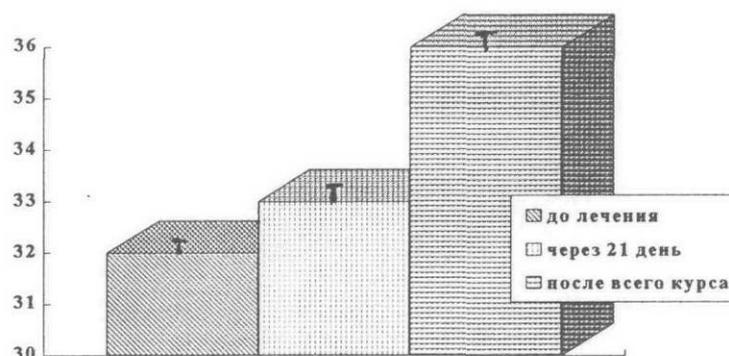
Рис.3 Скорость проведения (м/с) по п. medianus/ulnaris



до лечения	через 21 день	после всего курса
35.0±1.2	39.7±1.03**	42.0±1.56**

** - $p < 0.01$

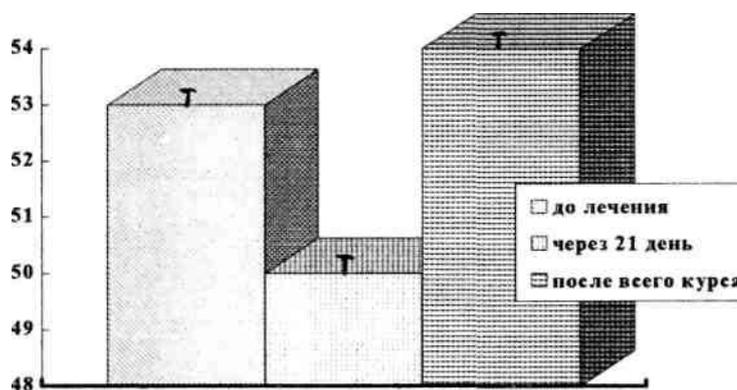
Рис.4 Скорость проведения (м/с) по п. suralis



до лечения	через 21 день	после всего курса
32.3±1.56	33.3±1.4	36.2±1.8

Скорость проведения импульса по двигательным нервам

Рис.5 Скорость проведения (м/с) по п. medianus
(дистальные отделы)



до лечения	через 21 день	после всего курса
53.2±1.4	50.1±1.05	54.1±0.81

Рис.6 Скорость (проксимальный проведения (м/с) по п. medianus

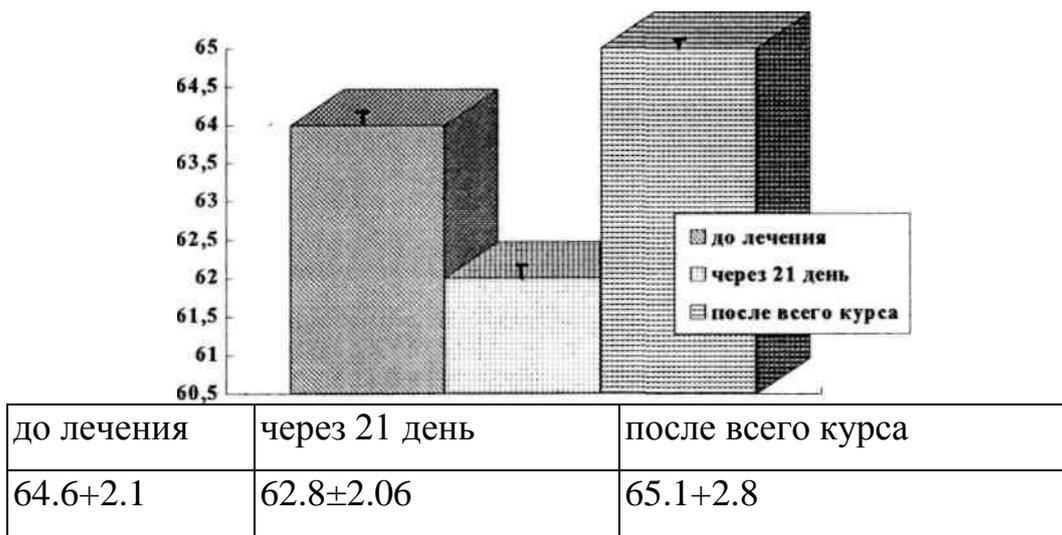


Рис.7 Скорость проведения (м/с) по п. peroneus (дистальный участок)

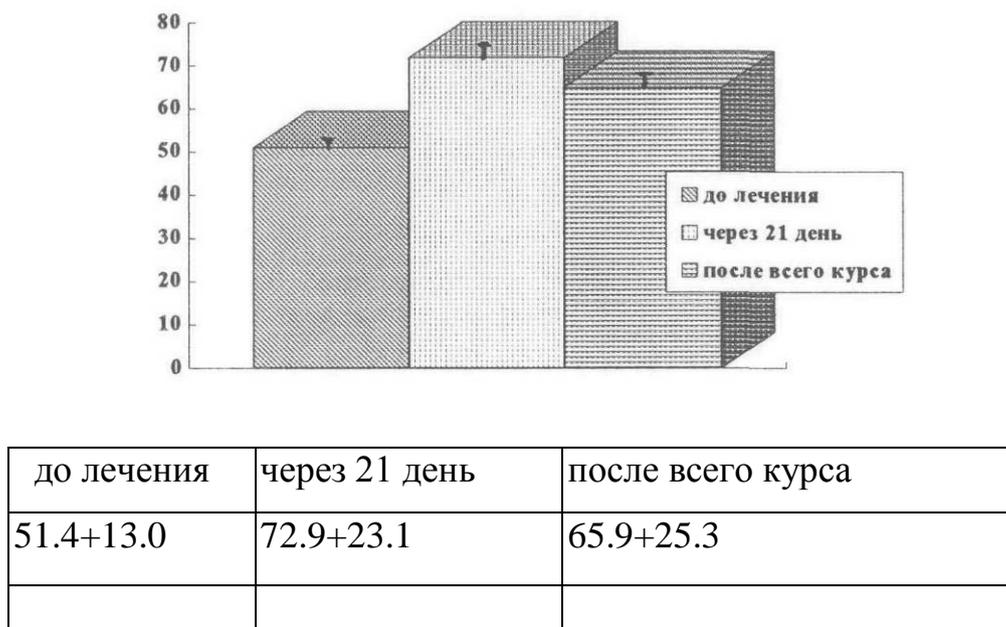
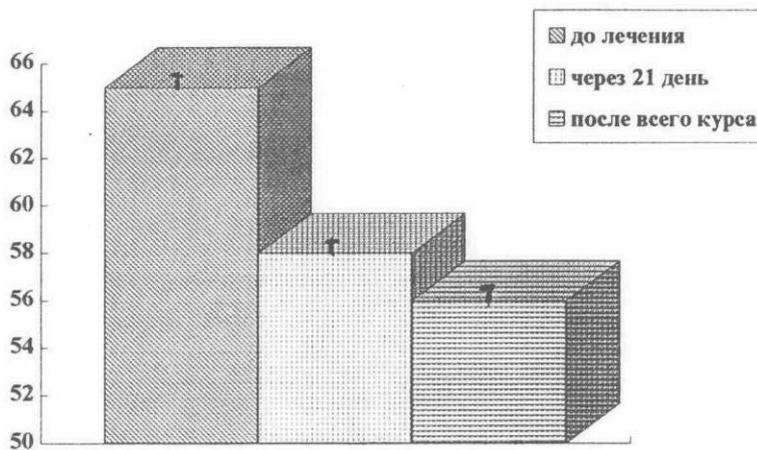


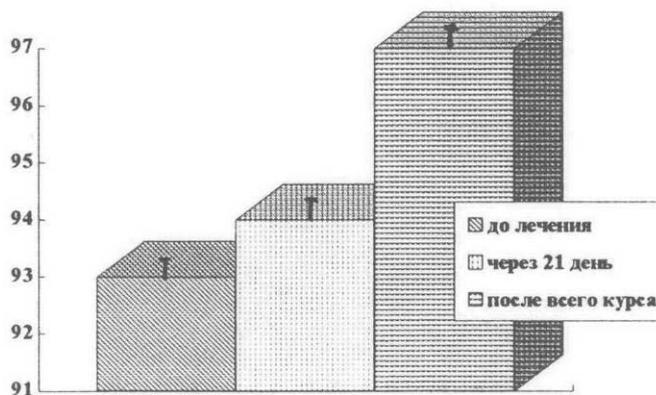
Рис.8 Скорость проведения (м/с) по п. peroneus (проксимальный участок)



до лечения	через 21 день	после всего курса
65.7±3.2	58.8±3.2	56.4±3.7

Вызванные зрительные потенциалы

РЮО - латентный период ответа со зрительной коры головного мозга (Рис.9), в норме колеблется около 100 мсек. В данном исследовании позитивных изменений показателя выявлено не было.



до лечения	через 21 день	после всего курса
93.6±1.5	93.9±1.5	96.5±5.9

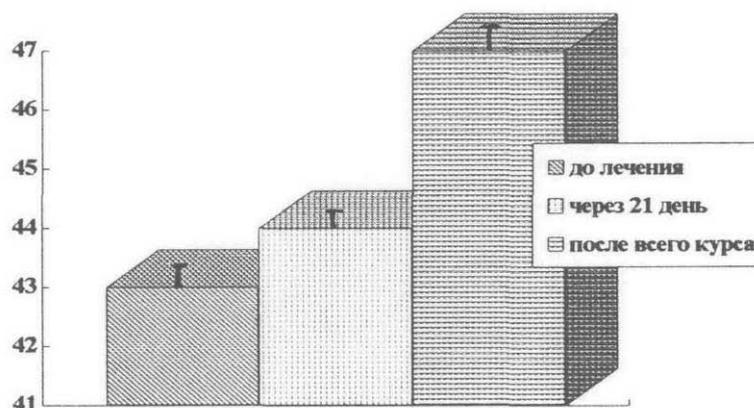
Вызванные соматосенсорные потенциалы PF (N= 9-Ю мсек) -
латентный период ответа с подколенной ямки

до лечения	через 21 день	после всего курса
10.2±0.29	10.5±0.27	10.1±0.21

N21 (N=21 мсек) - латентный период ответа с уровня поясничного утолщения

до лечения	через 21 день	после всего курса
22.5± 0.5	22.8± 0.5	21.9±0.8

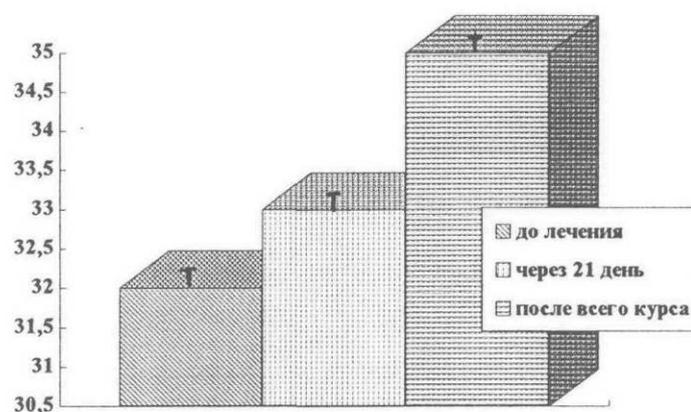
Рис.10 P37 (N=37мсек) - латентный период ответа коры
ГОЛОВНОГО МОЗГА



до лечения	через 21 день	после всего курса
43.7± 1.1	44.6+ 0.8	47.5± 1.5*

*-p<0.05

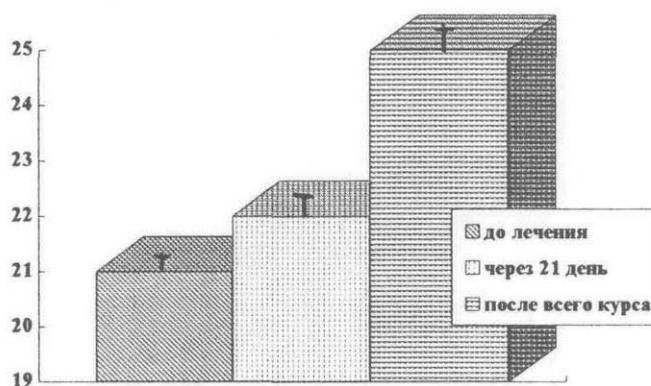
Рис.11 N28 (BI=28мсек) - латентный период ответа с уровня шейного утолщения



до лечения	через 21 день	после всего курса
32.6± 1.02	33.8+ 0.9	34.9± 0.75*

*-p<0.05

Рис.12 N21-Р37 (N=16МССК) - латентный период проведения от поясничного утолщения до коры головного мозга



до лечения	через 21 день	после всего курса
21.1± 0.7	21.6± 0.8	25.5± 1.9*

PF - N21 (N-1 1 мсск) - латентный период проведения от подколенной ямки до поясничного утолщения.

до лечения	через 21 день	после всего курса
12.3+0.4	12.1 ±0.43	11.7+ 0.99

Укорочения латентных периодов в процессе лечения не наблюдалось

Электроэнцефалография

Электроэнцефалографически статистически значимых изменений при использовании эспа-липона выявлено не было.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных и интракраниальных артерий

У 70% пациентов (24) отмечено возрастание индекса вазомоторной реактивности исследованных артерий.

Биохимические изменения при применении эспа-липона

Уровень гликемии. 6 пациентов в процессе применения эспа-липона смогли снизить суточную дозу инсулина, у 8 человек стала отмечаться склонность к гипогликемиям, не характерная ранее.

Достоверных колебаний основных лабораторно-биохимических показателей не выявлено.

Уровень МДЛ в тромбоцитах и плазме крови существенно и достоверно снижался, активность СОД тромбоцитов достоверно возрастала.

Рис.13 Уровень МДА в тромбоцитах (нмоль/10¹⁰ клеток)

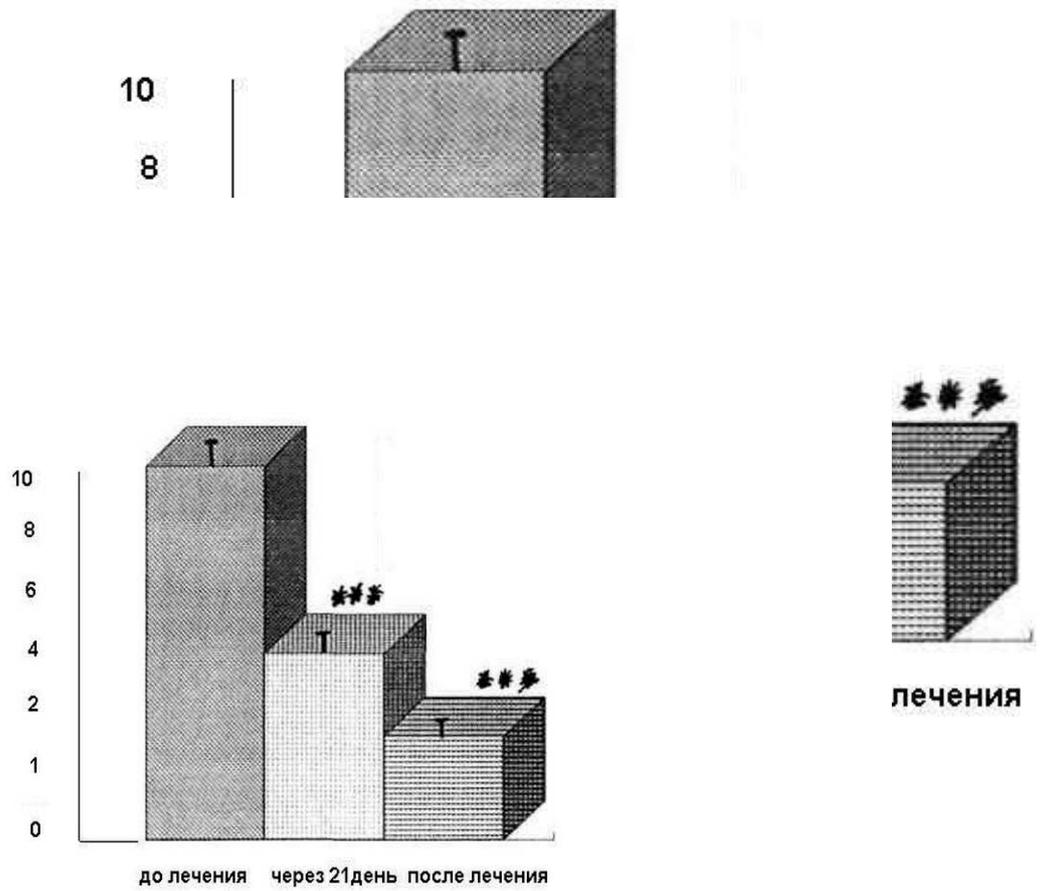
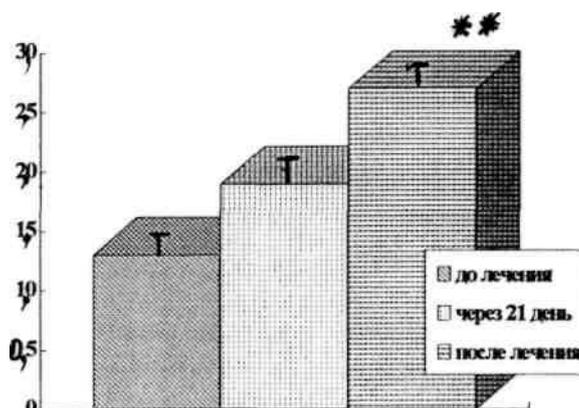


Рис.15 Активность СОД в тромбоцитах (усл. ед./10⁶ клеток)



АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов выявила тенденцию к снижению максимальной амплитуды агрегации.

Побочные эффекты

Внутривенное введение препарата и последующий прием per os больные переносили хорошо, только в одном случае пришлось прервать внутривенное введение из-за аллергической реакции в виде крапивницы (эта больная не вошла в группу обследуемых). В качестве эффектов с неустановленной связью с использованием эспа-липона необходимо отметить субъективное ухудшение зрения у 14 пациентов, объективно подтвержденное только у 7 из них - на сетчатой оболочке глазного яблока выявлялись микрогеморрагии, резко ухудшилось зрение. 4 из этой группы получали после обычного трехнедельного внутривенного курса 1800 мг/сут. в течение 4 месяцев per os и трое - по 600 мг/сутки.

Заключение Поражения нервной системы являются очень частыми и ранними осложнениями сахарного диабета, терапия которых затруднена из-за сложности и многофакторности метаболических и сосудистых наруше-

ний в патогенезе диабетической нейропатии. В связи с этим для коррекции диабетических поражений нервной системы целесообразен подбор препаратов с поливалентным метаболическим действием. Данному условию может соответствовать применение альфа-липоевой (тиоктановой) кислоты. Основные возможные точки ее приложения следующие:

1. Ускорение окислительного декарбоксилирования альфа-кетокислот и, соответственно, уменьшение образования кетонных соединений в печени
2. Повышение усвоения глюкозы за счет ее транспорта и облегчения диффузии (гиполикемическое действие)
3. Торможение гликозилирования протеиновых структур
4. Активация митохондриального синтеза
3. Антиоксидантное действие (уменьшение проявлений оксидативного стресса)

Проведено открытое клиническое исследование препарата эспа-липон (Esparma, GmbH), подтверждающее эффективность альфа-липоевой кислоты для терапии неврологических осложнений сахарного диабета. Пролечено 35 больных с неврологическими осложнениями сахарного диабета по следующей схеме: трехнедельное внутривенное введение 600 мг/сутки со скоростью не более 50 мг/мин в изотоническом растворе NaCl и последующий прием таблетированного препарата в течение 4 месяцев в дозах:

600 мг в день (20 пациентов)

1200 мг в день (9 пациентов)

1800 мг в день (6 пациентов)

Клиническое улучшение состояния отмечено практически у всех пациентов (33 человека) уже после первых внутривенных инъекций. Больные отмечали нормализацию эмоционального фона, уменьшались

депрессивные жалобы, улучшались память, внимание, увеличивалась способность к сосредоточению и работоспособность. Прекращались ночные судороги мышц, уменьшались боли в кистях и стопах, парестезии. У двух больных отмечалось существенное улучшение зрения.

По данным оценки неврологического статуса также выявлено уменьшение проявлений полинейропатии: восстановление глубоких рефлексов (10 пациентов), регресс расстройств болевой чувствительности по полиневритическому типу (28 пациентов), восстановление вибрационной чувствительности (27 случаев). Выявлено улучшение электрофизиологических показателей под влиянием эспа-липона. Уже после окончания курса внутривенного введения препарата достигается значительное улучшение электронейромиографических данных. Эта динамика сохраняется после окончания всего курса лечения.

Наибольший эффект эспа-липона выявлен в отношении улучшения состояния чувствительных нервов верхних и нижних конечностей, что проявляется увеличением скорости проведения по чувствительным нервам. После лечения эспа-липоном имеется также тенденция к ускорению проведения по дистальным (наиболее тонким) участкам двигательных нервов. Такой динамики не выявлено в отношении соматосенсорных и зрительных вызванных потенциалов.

По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных и интракраниальных сосудов у 24 больных (70%) выявлено возрастание индекса вазомоторной реактивности сосудов.

При оценке состояния процессов перекисного окисления липидов (как проявления оксидативного стресса) выявляется положительная динамика: снижение уровня малонового диальдегида в тромбоцитах и плазме крови, повышение активности супероксиддисмутазы в тромбоцитах. Эти данные подтверждают антиоксидантное действие эспа-липона.

Выявлено умеренное антиагрегантное действие эспа-липона, которое вероятно можно объяснить снижением метаболической активности тромбоцитов.

Подтверждено гипогликемическое действие эспа-липона: суточная доза инсулина за время лечения снижена у 6 больных; у 8 больных появилась склонность к гипогликемиям.

По полученным нами данным отсутствуют дозозависимый эффект эспа-липона при пероральном приеме: в группах больных, получавших 600, 1200 и 1800 мг в сутки динамика всех исследованных показателей достоверно не отличалась.

Выводы

1. Препарат альфа-липоевой кислоты эспа-липон (Esparma, GmbH) является высокоэффективным средством терапии неврологических осложнений сахарного диабета.

2. Значимое улучшение состояния больных по клиническим данным наблюдается уже в первые дни внутривенного введения эспа-липона.

3. Под влиянием терапии эспа-липоном в течение 5 месяцев уменьшаются объективные проявления полинейропатии. при этом регресс расстройств болевой и вибрационной чувствительности идет значительно более активно, чем уменьшение нарушений глубоких рефлексов на конечностях.

4. Уже после курса внутривенного введения эспа-липона достигнуто значительное улучшение ряда электрофизиологических показателей. Эта динамика сохраняется в течение всего курса лечения.

5. По данным электронейромиографии наибольший эффект эспа-липона проявляется в отношении увеличения скорости проведения по чувствительным нервам верхних и нижних конечностей. Менее отчетливая динамика наблюдается в отношении скорости проведения импульса по тонким волокнам двигательных нервов.

6. При терапии эспа-липоном у 70 % больных улучшились показатели индекса вазомоторной реактивности интракраниальных артерий по данным ультразвуковой доплерографии.

7. Выявлено отчетливое антиоксидантное действие эспа-липона в отношении тромбоцитов и плазмы крови.

8. При пероральном применении эспа-липона не обнаружено дозозависимого эффекта.

Практические рекомендации: Показано применение эспа-липона в качестве средства метаболической терапии при диабетическом поражении нервной системы различной давности и степени выраженности. Рекомендуемая схема лечения состоит из трехнедельного курса внутривенного введения по 600 мг/сутки со скоростью не более 50 мг/мин в изотоническом растворе NaCl и из последующего приема препарата в виде таблеток (по 600 мг в день) в течение 3-4 месяцев. Увеличение дозы для приема per os малоцелесообразно.

Ответственный исполнитель, доцент
кафедры неврологии и нейрохирургии
СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, к.м.н.

Ассистент кафедры неврологии и ней-
рохирургии, старший научный сотруд-
ник, к.м.н.



Е.Р.Баранцевич



Е.В.Мельникова